

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)Date d'expédition (jour/mois/année)
22 juin 2000 (22.06.00)Référence du dossier du déposant ou du mandataire
340508/16612Demande internationale no
PCT/FR99/03310

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

NOTIFICATION IMPORTANTE

Date du dépôt international (jour/mois/année)
29 décembre 1999 (29.12.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

 le déposant l'inventeur le mandataire le représentant commun

Nom et adresse

NIZARD, Carine
43, rue Chabrol
F-75010 Paris
FRANCENationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
FR FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

 la personne le nom l'adresse la nationalité le domicile

Nom et adresse

NIZARD, Carine
31 Rue Raspail
F-94200 Ivry S/Seine
FRANCENationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
FR FR

no de téléphone

no de télécopieur

no de télécopieur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

 à l'office récepteur aux offices désignés concernés à l'administration chargée de la recherche internationale aux offices élus concernés à l'administration chargée de l'examen préliminaire international autre destinataire:Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse

Fonctionnaire autorisé:

Philippe Bécamel

no de télécopieur (41-22) 740.14.35

no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE L'ENREGISTREMENT
D'UN CHANGEMENT(règle 92bis.1 et
instruction administrative 422 du PCT)Date d'expédition (jour/mois/année)
13 mars 2001 (13.03.01)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17
FRANCERéférence du dossier du déposant ou du mandataire
340508/16612

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale no
PCT/FR99/03310Date du dépôt international (jour/mois/année)
29 décembre 1999 (29.12.99)

1. Les renseignements suivants étaient enregistrés en ce qui concerne:

 le déposant l'inventeur le mandataire le représentant communNom et adresse
MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCENationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
no de téléphone
01-45-00-92-02
no de télécopieur
01-45-00-46-12
no de téléimprimeur

2. Le Bureau international notifie au déposant que le changement indiqué ci-après a été enregistré en ce qui concerne:

 la personne le nom l'adresse la nationalité le domicileNom et adresse
MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
20, rue de Chazelles
F-75847 Paris Cedex 17
FRANCENationalité (nom de l'Etat) Domicile (nom de l'Etat)
no de téléphone
01-44-29-35-00
no de télécopieur
01-44-29-35-99
no de téléimprimeur

3. Observations complémentaires, le cas échéant:

4. Une copie de cette notification a été envoyée:

<input checked="" type="checkbox"/> à l'office récepteur	<input type="checkbox"/> aux offices désignés concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de la recherche internationale	<input checked="" type="checkbox"/> aux offices élus concernés
<input type="checkbox"/> à l'administration chargée de l'examen préliminaire international	<input type="checkbox"/> autre destinataire:

Bureau international de l'OMPI
34, chemin des Colombelettes
1211 Genève 20, Suisse
no de télécopieur (41-22) 740.14.35Fonctionnaire autorisé:
Philippe Bécamel
no de téléphone (41-22) 338.83.38

TRAITE DE L'OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
 United States Patent and Trademark
 Office
 Box PCT
 Washington, D.C.20231
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 14 août 2000 (14.08.00)	Destinataire: Assistant Commissioner for Patents United States Patent and Trademark Office Box PCT Washington, D.C.20231 ETATS-UNIS D'AMERIQUE en sa qualité d'office élu
Demande internationale no PCT/FR99/03310	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340508/16612
Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 décembre 1999 (29.12.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 30 décembre 1998 (30.12.98)
Déposant NIZARD, Carine etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

10 juillet 2000 (10.07.00)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Alejandro HENNING no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340508/16612	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande Internationale n° PCT/FR 99/03310	Date du dépôt International (jour/mois/année) 29/12/1999	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)) 30/12/1998
Déposant PARFUMS CHRISTIAN DIOR et al.		

Le présent rapport de recherche Internationale, établi par l'administration chargée de la recherche Internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau International.

Ce rapport de recherche Internationale comprend 3 feuillets.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande Internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche Internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande Internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande Internationale (le cas échéant), la recherche Internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande Internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande Internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHESE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE

5. En ce qui concerne l'abrége,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche Internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrége est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document Internationale No
PCT/FR 99/03310

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/42 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 757 863 A (INOVAT) 3 Juillet 1998 (1998-07-03) revendications 1,7,9 page 6, ligne 28 -page 7, ligne 12 page 8, ligne 18-20 page 7, ligne 26,27 --- X WO 92 16544 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 1 octobre 1992 (1992-10-01) cité dans la demande revendications 1,5-8,10,11,16 page 4, ligne 1-3 page 5, ligne 27-31 ---	1,2,8,9, 11,13, 15,16, 18,19, 21-24, 26-28 1,2,5-9, 12, 14-19, 23-26 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/03310

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 652 086 A (C.M. ANDARY) 22 mars 1991 (1991-03-22) revendications 1-8,11 page 1, ligne 35 -page 2, ligne 16 ---	1,2,5-9, 15-19, 23-26
X	FR 2 687 572 A (L'OREAL) 27 août 1993 (1993-08-27) revendications 1,2,5-9 ---	1,6-9, 12,14-19
X	FR 2 708 851 A (L'OREAL) 17 février 1995 (1995-02-17) revendications 1,8,10,13,15 page 9, ligne 30 -page 10, ligne 6 page 10, ligne 28-31 page 11, ligne 1-11 exemple 1 ---	1,4-11, 15-21, 23,24
X	FR 2 699 818 A (L'OREAL) 1 juillet 1994 (1994-07-01) revendications 1,4,5,7,9 page 2, ligne 19 -page 5, ligne 21-29 page 7, ligne 8-10 -----	1,4,6-9, 15-21, 23-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/03310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
FR 2757863	A 03-07-1998	AU 5667598	A	31-07-1998	
		EP 0948340	A	13-10-1999	
		WO 9829128	A	09-07-1998	
WO 9216544	A 01-10-1992	CA 2102689	A	22-09-1992	
		AU 670742	B	01-08-1996	
		DE 69110136	D	06-07-1995	
		DE 69110136	T	11-01-1996	
		EP 0576420	A	05-01-1994	
		JP 6508601	T	29-09-1994	
		US 5719129	A	17-02-1998	
FR 2652086	A 22-03-1991	NONE			
FR 2687572	A 27-08-1993	NONE			
FR 2708851	A 17-02-1995	NONE			
FR 2699818	A 01-07-1994	CA 2130449	A	07-07-1994	
		CN 1097616	A	25-01-1995	
		DE 69323733	D	08-04-1999	
		DE 69323733	T	21-10-1999	
		EP 0627909	A	14-12-1994	
		ES 2129118	T	01-06-1999	
		WO 9414414	A	07-07-1994	
		JP 7504209	T	11-05-1995	
		US 5686082	A	11-11-1997	



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Martin Jean-Jacques.
CABINET REGIMBEAU
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

[stamp]

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year) 02.02.2001
--

Applicant's or agent's file reference 340508/16612	IMPORTANT NOTIFICATION	
---	------------------------	--

International application No. PCT/FR99/03310	International filing date (day/month/year) 29/12/1999	Priority date (day/month/year) 30/12/1998
---	--	--

Applicant PARFUMS CHRISTIAN DIOR et al.
--

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer:
---------------------------------------	---------------------

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. + 49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: + 49 89 2399 - 4465

Authorized officer:

Tantum, P
Tel. +49 89 2399-8143





PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 340508/16612	FOR FURTHER ACTION		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR99/03310	International filing date (day/month/year) 29/12/1999	Priority date (day/month/year) 30/12/1998	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K7/42			
Applicant PARFUMS CHRISTIAN DIOR et al.			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets including this title page.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/07/2000	Date of completion of this report 02.02.2001
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer: Vayssié, S Telephone No. +49 89 2399 8635 



INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FR99/03310

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements (*the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).)*):

Description, pages:

1,2,7,8 as originally filed
3-6 received with the fax of 15/01/2001

Claims, No.:

1-26 received with the fax of 15/01/2001

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

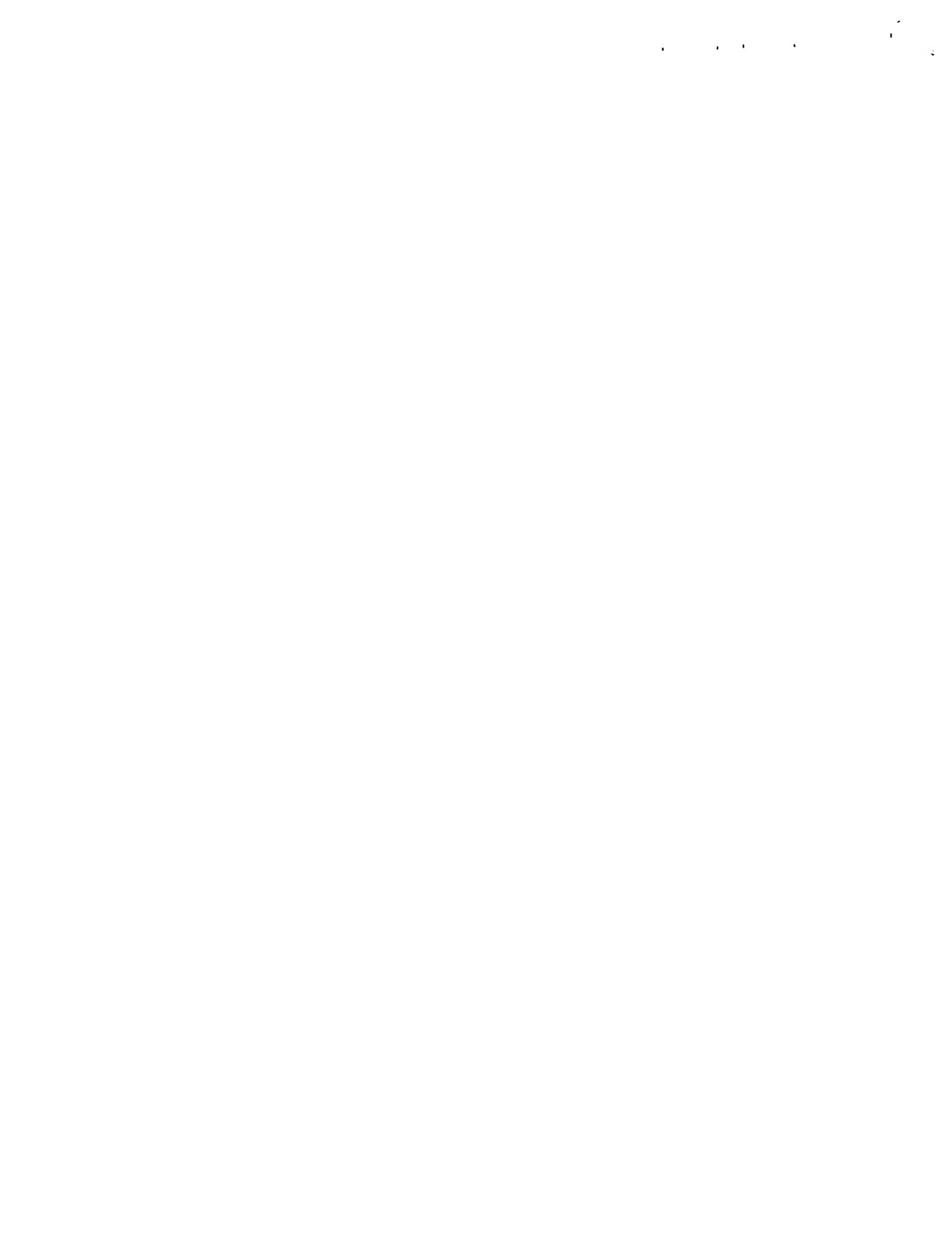
- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
- filed together with the international application in computer readable form.
- furnished subsequently to this Authority in written form.
- furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR99/03310

the claims, Nos. 27-28

the drawings, sheets/fig

5. This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).

6. Additional observations, if necessary:

II. Priority

1. This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:

copy of the earlier application whose priority has been claimed
 translation of the earlier application whose priority has been claimed.

2. This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty	Yes:	Claims	1-13, 25
	No:	Claims	14-24, 26
Inventive Step	Yes:	Claims	1-13, 25
	No:	Claims	14-24, 26
Industrial Applicability	Yes:	Claims	1-26
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR99/03310

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)
and/or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

\

Box II

The priority document was considered. Consequently, priority relating to the subject matter of all the claims was considered as being validly claimed.

Box V

a) Prior art documents

Reference is made to the following documents:

- D1: FR 2 575 863 A (Inovat) July 3, 1998
- D2: WO 92 16544 A (Parfums Christian Dior) October 1, 1992
- D3: FR 2 652 086 A (Andary) March 22, 1991
- D4: FR 2 708 851 (L'Oréal) February 17, 1995
- D5: FR 2 699 818 A (L'Oréal) July 1, 1994
- D6: EP 0 953 353 A (Laboratoires Pharmascience) November 3, 1999
- D7: EP 0 955 051 A (Laboratoires Pharmascience) November 10, 1999
- D8: "Oligomères Procyanidoliques", J. Masquelier, Parfums, Cosmétiques, Arômes No. 95, Oct-Nov. 1990, p. 89-97
- D9: EP 0 397 914 A (Mitsui Norin Co.) November 22, 1990

Documents D6-D9 have not been cited in the International Search Report. A copy of these documents is appended hereto.

b) Industrial applicability

All the claims satisfy the conditions of PCT Article 33(4).

c) Novelty and inventive step

1. Use Claims 1-13 and 25

Novelty and inventive step of the independent Claim 1

For the subject matter of the independent use Claim 1, the closest prior art was considered to be D1, which describes the use of a plant extract with CAM metabolism for the preparation of a composition intended to activate the endogenous synthesis of HSP (see Claims 1 and 7). Among the HSPs cited are the group HSP 16-40 (see page 4, line 3). However, HSP 32 is not

mentioned. Moreover, given the absence of specific precautions during the extraction of the plants used (see Claim 4; page 1, lines 17-19; page 2, lines 1-10), it is not possible to deduce directly that the extract obtained contains undegraded PCOs or caffeic acid esters.

Consequently, the subject matter of the invention according to Claim 1 differs from the prior art in that the HSP is HSP 32 and the PCO derivatives extracted are degraded.

Consequently, the independent Claim 1 satisfies the novelty condition of PCT Article 33(2) and this is likewise the case for the dependent Claims 2-13.

Although the secondary technical problem solved by the invention, namely protecting the skin against the harmful effects of radiation, was solved previously by D1 (see page 2, line 27; page 3, line 6; page 7, lines 24-27), the same cannot be said for the primary technical problem, namely activating the endogenous synthesis of HSP 32.

Consequently, the present invention satisfies the conditions set forth in PCT Article 33(3), since the subject matter of Claim 1 involves an inventive step.

As a result, the subject matter of the dependent Claims 2-13 also satisfies the provisions of PCT Article 33(2)(3). It is likewise the case for Claim 25.

2. Use and method Claims 14-24

Novelty of the independent Claim 14

D9 (see page 5, lines 5-22) describes the use of a PCO from tea (see reference to D9 in D7, page 2, lines 49-52), this compound being capable of activating the endogenous synthesis of HSP 32 or a functional fragment thereof, in combination with vitamin C for the preparation of a composition intended for medical use. Admittedly, this composition is disclosed for oral administration; however, it is effectively suitable for cosmetic or dermatological topical use, since it contains no additive which prohibits this use (see PCT Directives, C-III, 4.8, C-IV, 7.6).

Consequently, the present invention does not satisfy the conditions set forth in PCT Article 33(2), since the subject matter of the independent Claim 14 is not in accordance with the criterion of novelty.

Note: The Applicant's observations submitted with the modified claims have been duly considered. However, the above opinion is maintained for the following reasons: the claim concerns the use of a compound which is specific for the preparation of a composition, in particular a cosmetic composition; the provisions of the PCT Directives, C-III, 4.8, C-IV, 7.6 are valid only in the context of therapeutic use, and not in the context of cosmetic use; in the cosmetic context, the role of the specific compound (in this case: agent for activating the endogenous synthesis of HSP 32) is irrelevant, since the function of the compound does not influence its use in the preparation (= incorporation) of a composition. Moreover, in order to be valid, the indication of the use (activation of the endogenous synthesis of HSP 32) should relate to the composition, and not to the specific compound. However, in this case, the subject matter of the claim would become identical to that of Claims 3-5 combined with 12.

Inventive step of the independent Claim 14

The inventive step of the subject matter of this independent claim can only be examined if it is novel under PCT Article 33(2).

However, the following comments may already be made:

For the subject matter of this independent product claim, the closest prior art excluding D9 is considered to be D2, which describes a composition containing a compound capable of activating the endogenous synthesis of HSP 32 (caffeic ester, see Claim 5).

Consequently, the subject matter of the invention according to this claim differs from the prior art only in that the composition contains another compound among those listed in the claim.

The technical problem solved by the invention, namely protecting the skin against the harmful effects of radiation, combating solar erythema, solar allergies, solar elastoses and preventing ageing of the skin, has already been previously solved by D2 (see Claims 5, 7, 10, 18 and 16; page 5, lines 3-4; page 3, lines 33-35; page 16, line 17).

There is therefore no indication in the application which would lead one to think that the technical characteristic which distinguishes the invention from the prior art causes an unexpected effect. In the absence of such an unexpected effect, no positive contribution in terms of inventive step can be acknowledged in this simple juxtaposition of these two compounds.

Consequently, the present invention does not satisfy the conditions set forth in PCT Article 33(3), since the subject matter of this claim does not involve an inventive step.

The Authority in charge of the International Examination would moreover like to draw the Applicant's attention to the fact that documents D3-D5 are also particularly pertinent for concluding in favor of the absence of an inventive step for the subject matter of this independent claim. See for this:

- D3: Claims 1, 6 and 11
- D4: Claims 10 and 17
- D5: Claims 5 and 9; page 3, line 25

Novelty and inventive step of the dependent claims and associated independent claims

The objection regarding the compliance of the independent claim with PCT Article 33 may thus be extended to the dependent Claims 15-21 and to the method Claims 22-24, since they do not appear to contain any additional technical characteristic which, in combination with those of any one of the claims to which they refer, appears to involve an inventive step with regard to the prior art (PCT Article 33(3)). In any case, the dependent claims can only satisfy the conditions of PCT Article 33 (2)-(4) in conjunction with an independent claim satisfying the same conditions (PCT Rule 6.4).

3. Claim 26

Novelty of the independent Claim 26

D8 describes the use of PCO compounds for the preparation of a cosmetic composition for protecting the skin ("radioprotection", "dermatology" and "PCOs in cosmetology" paragraphs, see pages 94-95), and thus, *inter alia*, the fibroblasts, since they represent the major cells of the dermis.

D5 describes the use of caffeic esters for the preparation of a cosmetic composition for protecting the skin (Claims 5 and 9) and thus, *inter alia*, the fibroblasts. See also:

- D2: Claims 5, 7, 10 and 16; page 5, lines 3-4; page 3, lines 33-35; page 16, line 17
- D3: Claims 1, 6 and 11
- D4: Claims 10 and 17

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/FR99/03310

Consequently, the present invention does not satisfy the conditions set forth in PCT Article 33(2), since the subject matter of this claim does not comply with the criterion of novelty.

Note: The Applicant's observations submitted with the modified claims have been duly considered. However, the above opinion is maintained for the following reasons: the role of the specific compound (in this case: agent for activating the endogenous synthesis of HSP 32) is irrelevant, since the function of the compound does not influence its use in the preparation (= incorporation) of a composition. What is claimed is not the cosmetic use of the specific compound X as an agent for activating the endogenous synthesis of HSP 32, but the use of the compound X for the preparation of a cosmetic composition.

Box VI

Relevant published documents (Rule 70.10):

Application No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (validly claimed) (day/month/year)
Patent No.			
D6	03.11.1999	28.04.1999	
D7	10.11.1999	29.04.1999	

Although they do not constitute prior art documents under the terms of PCT Rule 64.1(b), and since the priority of the application is valid, documents D6 and D7 constitute interfering applications within the meaning of the European Patent Convention and will be taken into consideration in assessing the novelty when the present application enters the regional phase before the EPO.

D6 and D7 appear to describe all the technical characteristics of Claims 14, 16-18 and 20 (see D6, Example 2 and Table 5; D7, Example 8).



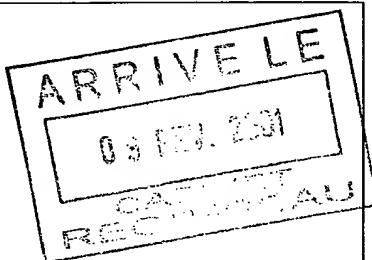
TRAITE COOPERATION EN MATIERE BREVETS

PM

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

Martin Jean-Jacques.
CABINET REGIMBEAU
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE



PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 02.02.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
340508/16612

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR99/03310

Date du dépôt international (jour/mois/année)
29/12/1999

Date de priorité (jour/mois/année)
30/12/1998

Déposant

PARFUMS CHRISTIAN DIOR et al.

- Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
- Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
- Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Si une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Tantum, P

Tél. +49 89 2399-8143





TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340508/16612	POUR SUITE A DONNER	voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)
Demande internationale n° PCT/FR99/03310	Date du dépôt international (<i>jour/mois/année</i>) 29/12/1999	Date de priorité (<i>jour/mois/année</i>) 30/12/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K7/42		
Déposant PARFUMS CHRISTIAN DIOR et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 9 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 7 feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input checked="" type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input checked="" type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 		

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 10/07/2000	Date d'achèvement du présent rapport 02.02.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Vayssié, S N° de téléphone +49 89 2399 8635





RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR99/03310

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initiallement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1,2,7,8	version initiale	
3-6	reçue(s) avec télécopie du	15/01/2001

Revendications, N°:

1-26	reçue(s) avec télécopie du	15/01/2001
------	----------------------------	------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :
 - contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
 - déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
 - remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
 - La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
 - La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :



**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/03310

des revendications, n°s : 27-28

des dessins, feuilles :

5. Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

II. Priorité

1. Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que les documents suivants n'ont pas été remis dans le délai prescrit :

- copie de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.
- traduction de la demande antérieure dont la priorité a été revendiquée.

2. Le présent rapport a été formulée comme si aucune priorité n'avait été revendiquée, du fait que la revendication de la priorité a été jugée non valable.

Pour les besoins du présent rapport, la date de dépôt international indiquée plus haut est donc considérée comme la date pertinente.

3. Observations complémentaires, le cas échéant :

voir feuille séparée

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté Oui : Revendications 1-13, 25
Non : Revendications 14-24, 26

Activité inventive Oui : Revendications 1-13, 25
Non : Revendications 14-24, 26

Possibilité d'application industrielle Oui : Revendications 1-26
Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille s'paré

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/03310

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Cadre II

Le document de priorité a été considéré. En conséquence, la priorité relative à l'objet de toutes les revendications a été considérée valablement revendiquée.

Cadre V**a) Documents de l' État de la Technique**

Il est fait référence aux documents suivants:

- D1: FR 2 575 863 A (Inovat) 3 Juillet 1998
- D2: WO 92 16544 A (Parfums Christian Dior) 1 Octobre 1992
- D3: FR 2 652 086 A (Andary) 22 Mars 1991
- D4: FR 2 708 851 A (L'Oréal) 17 Février 1995
- D5: FR 2 699 818 A (L'Oréal) 1 Juillet 1994
- D6: EP 0 953 353 A (Laboratoires Pharmascience) 03 Novembre 1999
- D7: EP 0 955 051 A (Laboratoires Pharmascience) 10 Novembre 1999
- D8: "Oligomères Procyanidoliques", J. Masquelier, Parfums, Cosmétiques, Arômes n° 95, Oct-Nov. 1990, p. 89-97
- D9: EP 0 397 914 A (Mitsui Norin Co.) 22 Novembre 1990

Les documents D6-D9 n'ont pas été cités dans le Rapport de Recherche Internationale. Une copie en est jointe en annexe.

b) Possibilité d' Application Industrielle

Toutes les revendications remplissent les conditions de l'Article 33(4) PCT.

c) Nouveauté et Activité Inventive**1. Revendications d'utilisation 1-13 et 25****Nouveauté et Activité Inventive de la revendication indépendante 1**

Pour l'objet de la revendication indépendante d'utilisation 1, l'état de la technique le plus proche est considéré être D1, qui décrit l'utilisation d'un extrait de plante à métabolisme CAM pour la

préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP (voir revendications 1 et 7). Parmi les HSP citées, on trouve le groupe HSP 16-40 (voir page 4, ligne 3). Cependant, la HSP 32 n'est pas mentionnée. Par ailleurs, compte-tenu de l'absence de précautions particulières lors de l'extraction et des plantes utilisées (voir revendication 4; page 1, lignes 17-19; page 2, lignes 1-10), il n'est pas permis de déduire directement que l'extrait obtenu contient des OPC ou des esters de l'acide caféïque non détériorés.

Par conséquent, l'objet de l'invention d'après la revendication 1 diffère de l'état de la technique en ce que la HSP est HSP 32 et que les dérivés d'OPC extraits sont détériorés.

Par conséquent, la revendication indépendante 1 satisfait la condition de nouveauté de l'Article 33(2) PCT et il en est de même pour les revendications dépendantes 2-13.

Bien que le problème technique secondaire résolu par l'invention, à savoir la protection de la peau des effets néfastes du rayonnement, avait été précédemment résolu par D1 (voir page 2, ligne 27; page 3, ligne 6; page 7, lignes 24-27), il n'en est pas de même pour le problème technique primaire, à savoir l'activation de la synthèse endogène de HSP 32.

Par conséquent, la présente invention remplit les conditions énoncées à l'Article 33(3) PCT, l'objet de la revendication 1 impliquant une activité inventive.

De fait, l'objet des revendications dépendantes 2-13 satisfait également aux dispositions de l'Article 33(2)(3) PCT. Il en est de même pour la revendication 25.

2. Revendications d'utilisation et de méthode 14-24

Nouveauté de la revendication indépendante 14

D9 (voir page 5, lignes 5-22) décrit l'utilisation d'un OPC de thé (voir référence à D9 dans D7, page 2, lignes 49-52), composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un de ses fragments fonctionnels, en association avec la vitamine C pour la préparation d'une composition destinée à une utilisation médicale. Certes, cette composition est divulguée pour une administration orale; cependant, elle est effectivement adaptée à un usage topique, cosmétique ou dermatologique, puisqu'elle ne contient aucun additif qui interdise cet emploi (voir Directives PCT, C-III, 4.8, C-IV, 7.6).

Par conséquent, la présente invention ne remplit pas les conditions énoncées à l'Article 33(2) PCT,



l'objet de la revendication indépendante 14 n'étant pas conforme au critère de nouveauté.

Note: Les observations du déposant soumises avec les revendications modifiées ont été dûment considérées. L'avis précédent est toutefois maintenu pour les raisons suivantes: la revendication concerne l'utilisation d'un composé spécifique pour la préparation d'une composition notamment cosmétique; les dispositions des Directives PCT, C-III, 4.8, C-IV, 7.6 ne valent que dans le cadre d'une utilisation thérapeutique, et non dans le cadre d'une utilisation cosmétique; dans le cadre cosmétique, le rôle du composé spécifique (ici: agent activateur de la synthèse endogène de HSP 32) n'est pas pertinent, car la fonction du composé n'influence pas son utilisation dans la préparation (= incorporation) d'une composition. Par ailleurs, pour être valable, l'indication de l'utilisation (activation de la synthèse endogène de HSP 32) devrait se rapporter à la composition, et non au composé spécifique. Mais dans ce cas, l'objet de la revendication deviendrait identique à celui des revendications 3-5 combinées avec 12.

Activité Inventive de la revendication indépendante 14

L'activité inventive de l'objet de cette revendication indépendante ne peut être examinée que s'il est nouveau selon l'Article 33(2) PCT.

Cependant, les remarques suivantes peuvent d'ores et déjà être formulées:

Pour l'objet de cette revendication indépendante de produit, l'état de la technique le plus proche hormis D9 est considéré être D2, qui décrit une composition contenant un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 (ester caféïque, voir revendication 5).

Par conséquent, l'objet de l'invention d'après cette revendication ne diffère de l'état de la technique qu'en ce que la composition contient un autre composé parmi ceux enumérés dans la revendication.

Le problème technique résolu par l'invention, à savoir la protection de la peau des effets néfastes du rayonnement, la lutte contre les erythèmes solaires, les allergies solaires, les elastoses solaires, la prévention du vieillissement cutané, avait déjà été précédemment résolu par D2 (voir Revendications 5, 7, 10, 18 et 16; page 5, lignes 3-4; page 3, lignes 33-35; page 16, ligne 17).

Il ne se trouve donc dans la demande aucune indication permettant de penser que la caractéristique technique qui distingue l'invention de l'état de la technique provoque un effet inattendu. En l'absence d'un tel effet inattendu, aucune contribution positive en terme d'activité inventive ne peut être reconnue dans cette simple juxtaposition de ces deux composés.

Par conséquent, la présente invention ne remplit pas les conditions énoncées à l'Article 33(3) PCT, l'objet de cette revendication n'impliquant pas d'activité inventive.

L'Autorité en charge de l'Examen International attire par ailleurs l'attention du Demandeur sur le fait que les documents D3-D5 sont également particulièrement pertinents pour conclure à l'absence d'activité inventive de l'objet de cette revendication indépendante. Voir pour cela:

D3: Revendications 1, 6 et 11

D4: Revendications 10 et 17

D5: Revendications 5 et 9; page 3, ligne 25

Nouveauté et Activité Inventive des revendications dépendantes et indépendantes connexes

L'objection concernant la conformité de la revendication indépendante à l'Article 33 PCT peut donc être étendue aux revendications dépendantes 15-21 et aux revendications de méthode 22-24, car elles ne semblent contenir aucune caractéristique technique supplémentaire qui, en combinaison avec celles de l'une quelconque des revendications auxquelles elles se réfèrent, parait impliquer une activité inventive eu égard à l'état de la technique (Article 33(3) PCT). Les revendications dépendantes ne peuvent de toutes façons remplir les conditions de l'Article 33 (2)-(4) PCT que conjointement à une revendication indépendante remplissant les mêmes conditions (Règle 6.4 PCT).

3. Revendication 26

Nouveauté de la revendication indépendante 26

D8 décrit l'utilisation des composés OPC pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection de la peau (paragraphes "Radioprotection", "Dermatologie" et "Les OPC en cosmétologie", voir pages 94-95), et donc entre autres des fibroblastes, puisqu'ils représentent les cellules majeures du derme.

D5 décrit l'utilisation des esters caféïques pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection de la peau (revendications 5 et 9), et donc entre autres des fibroblastes. Voir aussi:

D2: Revendications 5, 7, 10 et 16; page 5, lignes 3-4; page 3, lignes 33-35; page 16, ligne 17

D3: Revendications 1, 6 et 11

D4: Revendications 10 et 17

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR99/03310

Par conséquent, la présente invention ne remplit pas les conditions énoncées à l'Article 33(2) PCT, l'objet de cette revendication n'étant pas conforme au critère de nouveauté.

Note: Les observations du déposant soumises avec les revendications modifiées ont été dûment considérées. L'avis précédent est toutefois maintenu pour les raisons suivantes: le rôle du composé spécifique (ici: agent activateur de la synthèse endogène de HSP 32) n'est pas pertinent, car la fonction du composé n'influence pas son utilisation dans la préparation (= incorporation) d'une composition. Ce qui est revendiqué n'est pas l'utilisation cosmétique du composé spécifique X en tant qu'agent de l'activation de la synthèse endogène de HSP 32, mais l'utilisation du composé X pour la préparation d'une composition cosmétique.

Cadre VI

Certains documents publiés (règle 70.10):

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
D6	03.11.1999	28.04.1999	
D7	10.11.1999	29.04.1999	

Bien qu'ils ne constituent pas des documents de l'état de la technique antérieure aux termes de la Règle 64.1(b) PCT, et puisque la priorité de la demande est valable, les documents D6 et D7 constituent des demandes interférentes au sens de la Convention sur le Brevet Européen et seront pris en considération pour l'appréciation de la nouveauté lors de l'entrée de la présente demande en phase régionale devant l'OEB.

D6 et D7 semblent décrire toutes les caractéristiques techniques des revendications 14, 16-18 et 20 (voir D6, exemple 2 et tableau 5; D7, exemple 8).

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent au moins un filtre des rayons ultraviolets A et/ou ultraviolets B. Ces filtres sont bien connus de l'homme de l'art. Citons, à titre d'exemple, les benzophénones, telles que la 2,2',4,4'-tetrahydroxy-benzophénone ou Benzophénone-2 et la 2-hydroxy-4'-méthoxy-benzophénone ou Eusolex 4360 ®, qui absorbe les UVA et les UVB, les dérivés cinnamates tels que l'octyl-p-méthoxycinnamate ou Parsol MCX ®, qui absorbe les UVB, les dérivés dibenzoylméthane tels que le 4-tert-butyl-4'-méthoxy-dibenzoylméthane ou Parsol 1789 ®, qui absorbe les ultraviolets A, et les esters d'acides para-aminobenzoïque (Paba), tels que l'octyldiméthyl-PABA ou Escalol 507 ®, qui absorbe les UVB.

A cet égard, il est important de noter que les fibroblastes, cellules majeures du derme conférant à la peau sa tonicité, sont les seules cellules cutanées dans lesquelles il est particulièrement intéressant d'induire la production de la protéine HSP 32. Il est ainsi particulièrement intéressant pour restaurer ou conserver un bon état physiologique de la peau de stimuler la formation de cette protéine par les fibroblastes.

C'est pourquoi la présente invention concerne également l'utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes. Parmi les composés décrits dans l'art antérieur susceptibles d'activer la synthèse des HSP en général, il convient de citer la demande de brevet FR 2 757 863 qui décrit l'utilisation de substances biologiques d'origine végétale extraites de fruits de plantes à métabolisme CAM.

Parmi les composés susceptibles de favoriser la production endogène d'HSP 32 par les fibroblastes, on peut citer les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés, en particulier l'oraposide qui a été décrit dans les documents WO 92/16544, FR 2 652 086, FR 2 708 851, FR 2 699 818 ainsi que les OPC (oligomères procyanidoliques) qui ont été décrits dans les documents EP 953 353, EP 955 051, EP 397 914 et l'article de J. MASQUELIER (1990, Parfums, cosmétiques, arômes N° 95, pp. 89-97) et que l'on peut extraire du raisin et du thé vert par exemple, ainsi que leurs dérivés.

Parmi les dérivés d'OPC utilisables, il faut citer également les OPC réticulés tels que décrits dans le brevet US 5 780 060.

Les composés selon la présente invention seront utilisés de préférence à des concentrations comprises entre 0,1 et 5% en poids de la composition et, de façon préférée, à des concentrations comprises entre 0,2 et 1% en poids.

Les compositions selon la présente invention pourront comporter des

associations de plusieurs composés "activateurs" mais également des associations avec d'autres composants intéressants.

Parmi les associations préférées, il faut citer plus particulièrement celles qui contiennent au moins un composé choisi parmi :

- 5 - la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plectranthus barbatus*,
- la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malytyrosine,
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- 10 - les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononétine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- 15 - l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcuminine.

Il est intéressant de remarquer que les compositions selon la présente invention peuvent également contenir des protéines de choc thermique, notamment la protéine HSP 32 elle-même ou l'un de ses fragments actifs.

De manière préférée, les compositions selon la présente invention se présenteront sous une forme adaptée à l'administration par voie topique cutanée.

Ces compositions pourront notamment être sous forme de solutions, suspensions, lotions, laits, gels, crèmes, émulsions H/E, E/H ou émulsions multiples, sticks ou encore poudres, adaptés à une application sur la peau, les lèvres et/ou sur les cheveux.

Elles comprennent les excipients nécessaires à cette formulation, tels que solvants, diluants, épaississants, tensioactifs ioniques ou non ioniques, notamment des sucro-esters, conservateurs, anti-oxydants, colorants, parfums ou, dans le cas où ils sont conditionnés en aérosol, gaz propulseurs.

Les compositions peuvent en outre contenir des agents adoucissants, hydratants, anti-inflammatoires, des anti-rides, notamment favorisant la synthèse du glycosaminoglycanne (GAG) ou des activateurs de bronzage.

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent un agent piégeur de radicaux libres, par exemple l' α -tocophérol ou ses esters.

Selon l'un des modes de mise en œuvre de l'invention, la composition



contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur, de préférence choisi dans le groupe constitué des écrans solaires et des filtres solaires.

Les filtres sont des molécules capables d'absorber les radiations, dans une zone plus ou moins étendue du spectre solaire. Ils peuvent appartenir à 5 différentes classes ; on peut citer de manière non limitative l'acide para-aminobenzoïque et ses dérivés, les esters de l'acide cinnamique, les dérivés de l'acide salicylique ou du benzylidène-camphre, les benzimidazoles et les dérivés du benzophénone.

Les agents écrans utilisables sont notamment des oxydes de titane, de 10 zinc, les dérivés de mica et le talc.

La présence d'écrans ou de filtres dans la composition permettra d'améliorer la protection contre les rayonnements solaires, de la surface corporelle sur laquelle elle est appliquée.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé 15 choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.

Les aspects préférentiels énoncés ci-dessus pour la composition en 20 tant que telle valent également pour la composition préparée et destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine selon cette utilisation. En particulier, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

Un autre objet de l'invention est une méthode de traitement 25 cosmétique de la peau et des phanères en vue de les protéger des effets néfastes des rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou au moment d'une exposition aux rayonnements, notamment les rayonnements ultraviolets, par exemple les radiations solaires, une quantité efficace d'une composition telle que décrite précédemment.

Plus particulièrement, la méthode précédente est destinée à lutter contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire et à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

Enfin, selon un autre de ses aspects, l'invention comprend l'utilisation 30 de ces compositions à titre de médicament, notamment en dermatologie.

L'invention a également pour objet l'application, à titre de produit

cosmétique, de la protéine de choc thermique HSP 32.

Dans les exemples qui suivent, on démontrera l'effet protecteur des OPC par induction d'HSP 32 en fonction d'une administration d'UVA ou non.

5 **EXEMPLE 1**

Les exemples suivants ont été réalisés à partir de cultures cellulaires de fibroblaste qui sont ou non soumises au traitement avec les OPC puis sur lesquelles, après irradiation avec des UVA, on dose l'induction d'HSP 32 par des moyens connus de l'homme de métier.

10 Ces moyens comprennent en particulier l'utilisation d'un anticorps primaire anti-HSP 32, disponible dans le commerce auprès de la société TEBU, dans une technique dite d'immunodétection.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après.

15 **Influence de l'OPC sur l'expression de la protéine HSP 32**
avec ou sans UVA (Western blot)

	TEMOIN		OPC 25 µg/ml		OPC 50 µg/ml	
	UV -	UV +	UV -	UV +	UV -	UV +
Densité volumique	95832	125208	140935	123165	163328	195552
Effet/témoin UV -	100%	131%	147%	128%	170%	204%

20 On constate que les UVA induisent naturellement la synthèse de HSP 32 (protéine quantifiée par Western Blot) mais cette synthèse reste modérée. L'ajout d'OPC stimule l'induction des molécules d'HSP 32 de manière plus forte que les UVA seuls, en particulier lorsque les OPC sont utilisés à 50 µg/ml.

25 Le traitement des cellules avec les OPC suivi d'une irradiation UVA conduit à une stimulation massive de la production d'HSP puisqu'elle peut atteindre 204% lorsque les OPC sont utilisés à 50 µg/ml.

L'effet protecteur de ces OPC est donc clairement démontré, tant avec que sans irradiation. Ainsi, les compositions pourront être utilisées à titre préventif et/ou curatif, de préférence en combinaison avec des filtres anti-UVA et/ou anti-UVB.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.
5
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.
10
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé d'OPC est un OPC réticulé.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'OPC est un OPC de pépin de raisin ou un OPC de thé vert.
5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que 15 l'ester de l'acide caféïque est l'oraposide.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que les 20 excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.
9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit 25 composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.
11. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 10, caractérisée en ce 30 que la composition contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piégeurs de radicaux libres.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un composant choisi parmi :
35
 - la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plectranthus barbatus*,
 - la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malylyrosine,
 - l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,



- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- 5 - la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- 10 - les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

- 14. Utilisation d'au moins un composé selon les revendications 1 et 3 à 5, susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine, en association avec au moins un composant choisi parmi :
- la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plectranthus barbatus*,
- 20 - la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malytyrosine, à l'exclusion de la L-DOPA (ou "3-hydroxy-L-tyrosine"),
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- 25 - les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- 30 - l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcumine,

avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétiquement acceptables pour la préparation d'une composition destinée à une utilisation dermatologique ou cosmétologique.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.

16. Utilisation selon l'une des revendications 14 et 15, caractérisée en ce que les excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.

17. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.

5 18. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.

10 19. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 18, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.

20. Utilisation selon l'une des revendications 16 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piègeurs de radicaux libres.

15 21. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 20, caractérisée en ce qu'elle contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

22. Méthode de traitement cosmétique de la peau ou des phanères, en vue de les protéger des effets néfastes des rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou au moment d'une exposition auxdits rayonnements, une quantité efficace d'au moins une composition cosmétique selon l'une des revendications 14 à 21.

20 23. Méthode selon la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle est destinée à lutter contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire.

25 24. Méthode selon la revendication 22, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir ou retarder le vieillissement actinique de la peau, en particulier à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

25 25. Application, à titre de produit cosmétique, de la protéine de choc thermique HSP 32.

30 26. Utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32, tel que défini à l'une des revendications 1 et 3 à 5, pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes.



09/869692
JC18 Rec'd PCT/PTO 29 JUN 2001

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. :

U.S. National Serial No. :

Filed :

PCT International Application No. : PCT/FR99/03310

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, Susan POTTS BA ACIS

Director to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England declare:

That the translator responsible for the attached translation is knowledgeable in the French language in which the below identified international application was filed, and that, to the best of RWS Group plc knowledge and belief, the English translation of the amended sheets of the international application No. PCT/FR99/03310 is a true and complete translation of the amended sheets of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application issued thereon.

Date: June 19, 2001

Signature of Director :



For and on behalf of RWS Group plc

Post Office Address :

Europa House, Marsham Way,
Gerrards Cross, Buckinghamshire,
England.

१०६६

१०६६ वर्ष की विद्युत विभाग की

PCT

REQUÊTE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réserve à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum)
340508/16612

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHESE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE

Cadre n° II DÉPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

PARFUMS CHRISTIAN DIOR
33 Avenue Hoche
75008 PARIS
FRANCE

Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de télécopieur

Nationalité (nom de l'Etat) :
FR

Domicile (nom de l'Etat) :
FR

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DÉPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

NIZARD Carine
31 Rue Raspail
94200 IVRY S/SEINE
FRANCE

Cette personne est :

déposant seulement

déposant et inventeur

inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :
FR

Domicile (nom de l'Etat) :
FR

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRÉSENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme :

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MARTIN Jean-Jacques, SCHRIMPF Robert, AHNER Francis,
WARCOIN Jacques, TEXIER Christian, LE FORESTIER Eric
CABINET REGIMBEAU
26 Avenue Kléber
75116 PARIS
FRANCE

n° de téléphone
01 45 00 92 02

n° de télécopieur
01 45 00 46 12

n° de télécopieur

Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.



Suite du cadre n° III AUTRES DEPOSANTS OU (AUTRES) INVENTEURS

Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

MOREAU Marielle
26 Rue Autouillet
78770 MARCQ
FRANCE

Cette personne est :

déposant seulement
 déposant et inventeur
 inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) : FR

Domicile (nom de l'Etat) : FR

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

BONTE Frédéric
45 Rue Tudelle
45100 ORLEANS
FRANCE

Cette personne est :

déposant seulement
 déposant et inventeur
 inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) : FR

Domicile (nom de l'Etat) : FR

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

Domicile (nom de l'Etat) :

Cette personne est déposant pour : tous les Etats désignés tous les Etats sauf les Etats-Unis d'Amérique les Etats-Unis d'Amérique seulement les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.



Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées; une au moins doit l'être) :

Brevet régional

AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ République-Unie de Tanzanie, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT

EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkmenistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT

EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT

OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

<input type="checkbox"/> AE Émirats arabes unis	<input type="checkbox"/> LR Liberia
<input type="checkbox"/> AL Albanie	<input type="checkbox"/> LS Lesotho
<input type="checkbox"/> AM Arménie	<input type="checkbox"/> LT Lituanie
<input type="checkbox"/> AT Autriche	<input type="checkbox"/> LU Luxembourg
<input type="checkbox"/> AU Australie	<input type="checkbox"/> LV Lettonie
<input type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan	<input type="checkbox"/> MA Maroc
<input type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine	<input type="checkbox"/> MD République de Moldova
<input type="checkbox"/> BB Barbade	<input type="checkbox"/> MG Madagascar
<input type="checkbox"/> BG Bulgarie	<input type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine
<input type="checkbox"/> BR Brésil	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> BY Bélarus	<input type="checkbox"/> MN Mongolie
<input type="checkbox"/> CA Canada	<input type="checkbox"/> MW Malawi
<input type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein	<input type="checkbox"/> MX Mexique
<input type="checkbox"/> CN Chine	<input type="checkbox"/> NO Norvège
<input type="checkbox"/> CR Costa Rica	<input type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande
<input type="checkbox"/> CU Cuba	<input type="checkbox"/> PL Pologne
<input type="checkbox"/> CZ République tchèque	<input type="checkbox"/> PT Portugal
<input type="checkbox"/> DE Allemagne	<input type="checkbox"/> RO Roumanie
<input type="checkbox"/> DK Danemark	<input type="checkbox"/> RU Fédération de Russie
<input type="checkbox"/> DM Dominique	<input type="checkbox"/> SD Soudan
<input type="checkbox"/> EE Estonie	<input type="checkbox"/> SE Suède
<input type="checkbox"/> ES Espagne	<input type="checkbox"/> SG Singapour
<input type="checkbox"/> FI Finlande	<input type="checkbox"/> SI Slovénie
<input type="checkbox"/> GB Royaume-Uni	<input type="checkbox"/> SK Slovaquie
<input type="checkbox"/> GD Grenade	<input type="checkbox"/> SL Sierra Leone
<input type="checkbox"/> GE Géorgie	<input type="checkbox"/> TJ Tadjikistan
<input type="checkbox"/> GH Ghana	<input type="checkbox"/> TM Turkmenistan
<input type="checkbox"/> GM Gambie	<input type="checkbox"/> TR Turquie
<input type="checkbox"/> HR Croatie	<input type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago
<input type="checkbox"/> HU Hongrie	<input type="checkbox"/> TZ République-Unie de Tanzanie
<input type="checkbox"/> ID Indonésie	<input type="checkbox"/> UA Ukraine
<input type="checkbox"/> IL Israël	<input type="checkbox"/> UG Ouganda
<input type="checkbox"/> IN Inde	<input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique
<input type="checkbox"/> IS Islande	<input type="checkbox"/>
<input checked="" type="checkbox"/> JP Japon	<input type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan
<input type="checkbox"/> KE Kenya	<input type="checkbox"/> VN Viet Nam
<input type="checkbox"/> KG Kirghizistan	<input type="checkbox"/> YU Yougoslavie
<input type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée	<input type="checkbox"/> ZA Afrique du Sud
<input type="checkbox"/> KR République de Corée	<input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe
<input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan	
<input type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie	
<input type="checkbox"/> LK Sri Lanka	

Cases réservées pour la désignation d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

.....

.....

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (La confirmation (y compris les taxes) doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)



Cadre n° VI REVENDICATION DE PRIORITE			<input type="checkbox"/> D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :			
		demande nationale : pays	demande régionale : * office régional	demande internationale : office récepteur	
(1) 30/12/98	98 16641	FRANCE			
(2)					
(3)					

L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : VI

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)ii). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE

Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA / EP

Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) :

Date (jour/mois/année)	Numéro	Pays (ou office régional)
30 AOUT 1999	FA 573318	OEB

Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DEPOT

La présente demande internationale contient le **nombre de feuillets** suivant :

requête	: 4
description (sauf partie réservée au listage des séquences)	: 8
revendications	: 3
abrégé	: 1
dessins	:
partie de la description réservée au listage des séquences	: _____
Nombre total de feuillets	: 16

Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale :

- feuille de calcul des taxes
- pouvoir distinct signé à suivre (2)
- copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant :
- explication de l'absence d'une signature
- document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) :
- traduction de la demande internationale en (langue) :
- indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés
- listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur
- autres éléments (préciser) : Copie du Rapport de Recherche

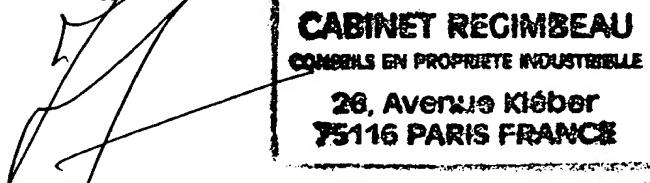
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :

Langue de dépôt de la demande internationale : Français

Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE

A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe.

WARCOIN Jacques



Réserve à l'office récepteur

1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale :	2. Dessins :
3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale :	<input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Réserve au Bureau international

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. :

U.S. National Serial No. :

Filed :

PCT International Application No. : PCT/FR99/03310

VERIFICATION OF A TRANSLATION

I, Susan POTTS BA ACIS

Director to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, England declare:

That the translator responsible for the attached translation is knowledgeable in the French language in which the below identified international application was filed, and that, to the best of RWS Group plc knowledge and belief, the English translation of the international application No. PCT/FR99/03310 is a true and complete translation of the above identified international application as filed.

I hereby declare that all the statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the patent application issued thereon.

Date: June 19, 2001

Signature of Director :



For and on behalf of RWS Group plc

Post Office Address :

Europa House, Marsham Way,

Gerrards Cross, Buckinghamshire,

England.

1. 1998.10.20

2. 1998.10.20

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

[stamp]

Date of mailing (day/month/year) 13 July 2000 (13.07.00)		
Applicant's or agent's file reference 340508/16612		
International application No. PCT/FR99/03310	International filing date (day/month/year) 29 December 1999 (29.12.99)	Priority date (day/month/year) 30 December 1998 (30.12.98)
Applicant PARFUMS CHRISTIAN DIOR etc		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
JP,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, each designated Office will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived their requirement whereby this communication must take place by that date:
EP

Communication will take place only when requested by these Offices. Moreover, the applicant is not required to furnish a copy of the international application to the Offices in question (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

13 July 2000 (13.07.00) under No. WO 00/40215

REMINDER REGARDING CHAPTER 11 (Article 31.2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22)338.83.38
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	

3395007



5

10

15

20

25

30

35 Advantageously, the compositions according to the invention contain at least one UVA-ray and/or UVB-ray screening agent. These screening agents are well known to those skilled in the art. Mention may be made, for



example, of benzophenones, such as 2,2',4,4'-tetrahydroxybenzophenone or Benzophenone-2 and 2-hydroxy-4'-methoxybenzophenone or Eusolex 4360®, which absorbs UVA and UVB radiation, cinnamate derivatives such as octyl p-methoxycinnamate or Parsol MCX®, which absorbs UVB radiation, dibenzoylmethane derivatives such as 4-tert-butyl-4'-methoxydibenzoylmethane or Parsol 1789®, which absorbs UVA radiation, and para-aminobenzoic acid (Paba) esters, such as octyldimethyl PABA or Escalol 507®, which absorbs UVB radiation.

In this regard, it is important to note that the fibroblasts, which are major cells of the dermis giving the skin its tonicity, are the only skin cells in which it is particularly advantageous to induce the production of the protein HSP 32. It is thus particularly advantageous, in order to restore or conserve a good physiological condition of the skin, to stimulate the formation of this protein by the fibroblasts.

Consequently, the present invention also relates to the use of a compound capable of activating the endogenous synthesis of HSP 32, for the preparation of a cosmetic composition for protecting fibroblasts. Among the compounds described in the prior art which are capable of activating the synthesis of HSPs in general, mention should be made of patent application FR 2 757 863 which describes the use of biological substances of plant origin extracted from the fruit of plants with CAM metabolism.

Among the compounds capable of promoting the endogenous production of HSP 32 by the fibroblasts, mention may be made of caffeic acid esters and derivatives thereof, in particular oraposide which has been described in documents WO 92/16544, FR 2 652 086, FR 2 708 851 and FR 2 699 818, and also PCOs (procyanidol oligomers)

which have been described in documents EP 953 353, EP 955 051 and EP 397 914 and the article by J. Masquelier (1990, Parfums, cosmétiques, arômes No. 95, pp. 89-97) and which may be extracted from 5 grape and from green tea, for example, and also derivatives thereof.

Among the PCO derivatives which may be used, mention should also be made of the crosslinked PCOs as 10 described in patent US 5 780 060.

The compounds according to the present invention will preferably be used at concentrations of between 0.1% and 5% by weight of the composition and preferably at 15 concentrations of between 0.2% and 1% by weight.

The compositions according to the present invention may comprise combinations of several "activating" compounds, as well as combinations with other 20 advantageous components.

Among the preferred combinations, mention should be made more particularly of those which contain at least one compound chosen from:

- 25 - forskolin or any extract containing it, in particular extracts of Plectranthus barbatus,
- tyrosine and its derivatives, in particular malyltyrosine,
- ellagic acid and its derivatives or any extract 30 containing them,
- extracts of Centella asiatica, of Potentilla erecta and of Eriobotrya japonica,
- soybean saponins and alfalfa saponins such as soyasapogenols,
- 35 - isoflavones, in particular formononetin, daidzein and genistein or mixture thereof,
- vitamin C and its derivatives, in particular vitamin C magnesium phosphate, tocopherol and its

esters, in particular tocopheryl gentisate and tocopheryl phosphate,
- 18- β -glycyrrhetic acid,
- extracts of *Azadirachta indica*,
5 - curcuminoids, in particular a curcumin.

It is advantageous to note that the compositions according to the present invention can also contain heat shock proteins, in particular the protein HSP 32
10 itself or an active fragment thereof.

Preferably, the compositions according to the present invention will be in a form which is suitable for topical cutaneous administration.

15 These compositions may especially be in the form of solutions, suspensions, lotions, milks, gels, creams, O/W or W/O emulsions or multiple emulsions, sticks or powders, suitable for application to the skin, the lips
20 and/or the hair.

They comprise the excipients required for this formulation, such as solvents, diluents, thickeners, ionic or nonionic surfactants, in particular sucroesters, preserving agents, antioxidants, colorants, fragrances or, when they are packaged as
25 aerosols, propellant gases.

30 The compositions may also contain softeners, moisturizers, anti-inflammatory agents, anti-wrinkle agents, in particular agents promoting the synthesis of glycosamino-glycan (GAG), or tanning activators.

35 Advantageously, the compositions according to the invention contain a free-radical scavenger, for example α -tocopherol or its esters.



According to one of the embodiments of the invention, the composition also contains at least one photoprotective agent, preferably chosen from the group consisting of physical sunblocks and sunscreens.

5

Sunscreens are molecules capable of absorbing radiation within a more or less broad region of the solar spectrum. They may belong to various classes; mention may be made, in a non-limiting manner, of para-10 aminobenzoic acid and its derivatives, cinnamic acid esters, salicylic acid derivatives or benzylidenecamphor derivatives, benzimidazoles and benzophenone derivatives.

15 The physical sunblocks which may be used are, in particular, titanium oxide, zinc oxide, mica derivatives and talc.

20 The presence of physical sunblocks or sunscreens in the composition will make it possible to improve the protection against solar radiation of the body surface onto which it is applied.

25 A subject of the invention is also the use of at least one compound chosen from the group consisting of PCOs and derivatives thereof, caffeic acid esters and derivatives thereof and mixtures of these compounds, for the preparation of a composition intended to activate the endogenous synthesis of HSP 32 or a 30 functional peptide fragment of such a protein.

35 The preferential aspects stated above for the composition per se are also valid for the composition prepared and intended to activate the endogenous synthesis of HSP 32 or a functional peptide fragment of such a protein according to this use. In particular, the use according to the invention is characterized in



that the composition contains pharmaceutically and/or cosmetologically acceptable excipients.

Another subject of the invention is a cosmetic method
5 for treating the skin and integuments in order to protect them against the harmful effects of radiation, in particular ultraviolet radiation, characterized in that an effective amount of a composition as described above is applied locally, before or at the time of
10 exposure to radiation, in particular ultraviolet radiation, for example solar radiation.

More particularly, the above method is intended to combat the formation of solar erythema, solar allergies
15 or solar elastosis and to prevent or delay the appearance of wrinkles caused by the harmful effects of ultraviolet radiation.

Finally, according to another of its aspects, the
20 invention comprises the use of these compositions as medicinal products, in particular in dermatology.

A subject of the invention is also the application, as
25 a cosmetic product, of the heat shock protein HSP 32.

In the examples which follow, the protective effect of PCOs by means of inducing HSP 32 will be demonstrated as a function of an administration or otherwise of UVA.

30 **EXAMPLE 1**

The following examples were carried out using fibroblast cell cultures which are or are not subjected to the treatment with PCOs and then on which, after UVA radiation, the induction of HSP 32 is assayed by means
35 known to those skilled in the art.

These means in particular comprise the use of an anti-HSP 32 primary antibody, commercially available from



the company TEBU, in a technique known as immunodetection.

The results obtained are collated in the table below.

5

Effect of PCO on the expression of the protein HSP 32 with or without UVA (Western blot)

	CONTROL		PCO 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$		PCO 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
	UV -	UV +	UV -	UV +	UV -	UV +
Volume density	95 832	125 208	140 935	123 165	163 328	195 552
Effect/control UV-	100%	131%	147%	128%	170%	204%

10 It is found that the UVA naturally induces the synthesis of HSP 32 (protein quantified by Western blot) but this synthesis remains moderate. The addition of PCO stimulates the induction of the HSP 32 molecules more strongly than UVA alone, in particular when the
15 PCOs are used at 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Treating the cells with PCOs followed by UVA irradiation leads to a massive stimulation of the production of HSP since it may be up to 204% when the
20 PCOs are used at 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

The protective effect of these PCOs is thus clearly demonstrated, both with and without irradiation. Thus,
25 the compositions may be used preventively and/or curatively, preferably in combination with UVA-stabilizing and/or UVB-stabilizing screening agents.

CLAIMS

1. Use of at least one compound chosen from the group consisting of PCOs and derivatives thereof, 5
caffeic acid esters and derivatives thereof and mixtures of these compounds, for the preparation of a composition intended to activate the endogenous synthesis of HSP 32 or a functional peptide fragment of such a protein.
10
2. Use according to Claim 1, characterized in that the composition contains at least one UVA-stabilizing and/or UVB-stabilizing screening agent.
15
3. Use according to Claim 1 or 2, characterized in that the PCO derivative is a crosslinked PCO.
20
4. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the PCO is a PCO from grape seed or a PCO from green tea.
25
5. Use according to Claim 1 or 2, characterized in that the caffeic acid ester is oraposide.
30
6. Use according to any one of the preceding claims, characterized in that the composition contains pharmaceutically and/or cosmetologically acceptable excipients.
35
7. Use according to Claim 6, characterized in that the excipients are suitable for external topical administration.
8. Use according to one of Claims 1 to 7, characterized in that said compound is present in a concentration of between 0.1% and 5% w/w in the composition.



9. Use according to Claim 8, characterized in that said compound is present in a concentration of between 0.2% and 1% w/w in the composition.

5

10. Use according to one of Claims 1 to 9, characterized in that the composition also contains at least one other photoprotective agent.

10 11. Use according to one of Claims 7 to 10, characterized in that the composition contains at least one compound chosen from the group consisting of physical sunblocks, sunscreens and free-radical scavengers.

15

12. Use according to one of Claims 1 to 11, characterized in that the composition also contains at least one component chosen from:

20

- forskolin or any extract containing it, in particular extracts of Plectranthus barbatus,
- tyrosine and its derivatives, in particular malytyrosine,
- ellagic acid and its derivatives or any extract containing them,
- extracts of Centella asiatica, of Potentilla erecta and of Eriobotrya japonica,
- soybean saponins and alfalfa saponins such as soyasapogenols,
- isoflavones, in particular formononetin, daidzein and genistein or mixture thereof,
- vitamin C and its derivatives, in particular vitamin C magnesium phosphate, tocopherol and its esters, in particular tocopheryl gentisate and tocopheryl phosphate,
- 18- β -glycyrrhetic acid,
- extracts of Azadirachta indica,
- curcuminoids, in particular a curcumin.



13. Use according to one of Claims 1 to 12, characterized in that the composition also contains the protein HSP 32 or an active fragment thereof.

5

14. Use of at least one compound according to Claims 1 and 3 to 5, which is capable of activating the endogenous synthesis of HSP 32 or a functional peptide fragment of such a protein, in combination with at least one component chosen from:

- forskolin or any extract containing it, in particular extracts of *Plectranthus barbatus*,
- tyrosine and its derivatives, in particular malyltyrosine, with the exception of L-DOPA (or "3-hydroxy-L-tyrosine"),
- ellagic acid and its derivatives or any extract containing them,
- extracts of *Centella asiatica*, of *Potentilla erecta* and of *Eriobotrya japonica*,
- soybean saponins and alfalfa saponins such as soyasapogenols,
- isoflavones, in particular formononetin, daidzein and genistein or mixture thereof,
- vitamin C and its derivatives, in particular vitamin C magnesium phosphate, tocopherol and its esters, in particular tocopheryl gentisate and tocopheryl phosphate,
- 18- β -glycyrrhetic acid,
- extracts of *Azadirachta indica*,
- curcuminoids, in particular a curcumin, with pharmaceutically and/or cosmetically acceptable excipients, for the preparation of a composition intended for dermatological or cosmetological use.

35

15. Use according to Claim 14, characterized in that it contains at least one UVA-stabilizing and/or UVB-stabilizing screening agent.



16. Use according to either of Claims 14 and 15, characterized in that the excipients are suitable for external topical administration.

5

17. Use according to one of Claims 14 to 16, characterized in that said compound is present in a concentration of between 0.1% and 5% w/w in the composition.

10

18. Use according to Claim 17, characterized in that said compound is present in a concentration of between 0.2% and 1% w/w in the composition.

15 19. Use according to one of Claims 14 to 18, characterized in that it also contains at least one other photoprotective agent.

20 20. Use according to one of Claims 16 to 19, characterized in that it contains at least one compound chosen from the group consisting of physical sunblocks, sunscreens and free-radical scavengers.

25 21. Use to one of Claims 14 to 20, characterized in that it also contains the protein HSP 32 or an active fragment thereof.

30 22. Cosmetic method for treating the skin or integuments in order to protect them against the harmful effects of radiation, in particular ultraviolet radiation, characterized in that an effective amount of at least one cosmetic composition according to one of Claims 14 to 21 is applied locally, before or at the time of exposure to said radiation.



23. Method according to Claim 22, characterized in that it is intended to combat the formation of solar erythema, solar allergies or solar elastosis.

5

24. Method according to Claim 22, characterized in that it is intended to prevent or delay actinic ageing of the skin, in particular to prevent or delay the appearance of wrinkles caused by the harmful effects of ultraviolet radiation.

10

25. Application, as a cosmetic product, of the heat shock protein HSP 32.

15

26. Use of a compound capable of activating the endogenous synthesis of HSP 32, as defined in one of Claims 1 and 3 to 5, for the preparation of a cosmetic composition for protecting fibroblasts.



Translation
09/669692

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

NOV 29 2001

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference 340508/16612	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/03310	International filing date (day/month/year) 29 December 1999 (29.12.99)	Priority date (day/month/year) 30 December 1998 (30.12.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/42, 7/48		
Applicant PARFUMS CHRISTIAN DIOR		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10 July 2000 (10.07.00)	Date of completion of this report 02 February 2001 (02.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/03310

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

the international application as originally filed.

the description, pages 1,2,7,8, as originally filed,

pages _____, filed with the demand,

pages 3-6, filed with the letter of 15 January 2001 (15.01.2001),

pages _____, filed with the letter of _____

the claims, Nos. _____, as originally filed,

Nos. _____, as amended under Article 19,

Nos. _____, filed with the demand,

Nos. 1-26, filed with the letter of 15 January 2001 (15.01.2001),

Nos. _____, filed with the letter of _____

the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,

sheets/fig _____, filed with the demand,

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

sheets/fig _____, filed with the letter of _____

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____

the claims, Nos. 27-28

the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/03310

II. Priority

1. This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
 - copy of the earlier application whose priority has been claimed.
 - translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

See the supplemental sheet.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/03310

VI. Certain documents cited**1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

See the supplemental sheet.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/03310

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box II.3

The priority document has been considered. Consequently, the priority of the subject matter of all of the claims is deemed to have been validly claimed.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORTInternational application No.
PCT/FR 99/03310**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-13, 25	YES
	Claims	14-24, 26	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13, 25	YES
	Claims	14-24, 26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**(a) Prior Art Documents**

The following documents are referred to:

D1: FR-A-2 757 863 (Inovat) 3 July 1998
D2: WO-A-92/16544 (Parfums Christian Dior) 1 October 1992
D3: FR-A-2 652 086 (Andary) 22 March 1991
D4: FR-A-2 708 851 (L'Oréal) 17 February 1995
D5: FR-A-2 699 818 (L'Oréal) 1 July 1994
D6: EP-A-0 953 353 (Laboratoires Pharmascience) 3 November 1999
D7: EP-A-0 955 051 (Laboratoires Pharmascience) 10 November 1999
D8: "Oligomères Procyanidoliques", J. Masquelier, Parfums, Cosmétiques, Arômes N° 95, Oct-Nov. 1990, pages 89-97
D9: EP-A-0 397 914 (Mitsui Norin Co.) 22 November 1990.

Documents D6-D9 are not cited in the international search report. Copies of these documents are attached to the present report.

(b) Industrial Applicability

All of the claims comply with PCT Article 33(4).



(c) Novelty and Inventive Step1. Use Claims 1-13 and 25Novelty and Inventive Step of Independent Claim 1

For the subject matter of independent use Claim 1, the closest prior art is considered to be D1, which describes the use of an extract of a plant with CAM metabolism to prepare a composition for activating the endogenous synthesis of HSP (see Claims 1 and 7). The cited HSPs include HSP group 16-40 (see page 4, line 3). However, HSP 32 is not mentioned. Furthermore, in view of the absence of special precautions during extraction and of the plants used (see Claim 4; page 1, lines 17-19; and page 2, lines 1-10) it can not be directly inferred that the extract obtained contains undamaged OPCs or esters of caffeic acid.

Consequently, the subject matter of the invention defined in Claim 1 differs from the prior art in that the HSP is HSP 32 and in that the extracted OPC derivatives are damaged.

Consequently, independent Claim 1 satisfies the novelty requirement of PCT Article 33(2), and the same applies to Claims 2-13.

Although the secondary technical problem solved by the invention, namely the protection of skin against the harmful effects of radiation, had previously been solved by D1 (see page 2, line 27; page 3, line 6; page 7, lines 24-27), the same does not apply to the primary technical problem of activating the endogenous synthesis of HSP 32.

Consequently, the present invention satisfies the



requirements of PCT Article 33(3), since the subject matter of independent Claim 1 involves an inventive step.

The subject matter of dependent Claims 2-13 therefore likewise satisfies the requirements of PCT Article 33(2) and (3). The same applies to Claim 25.

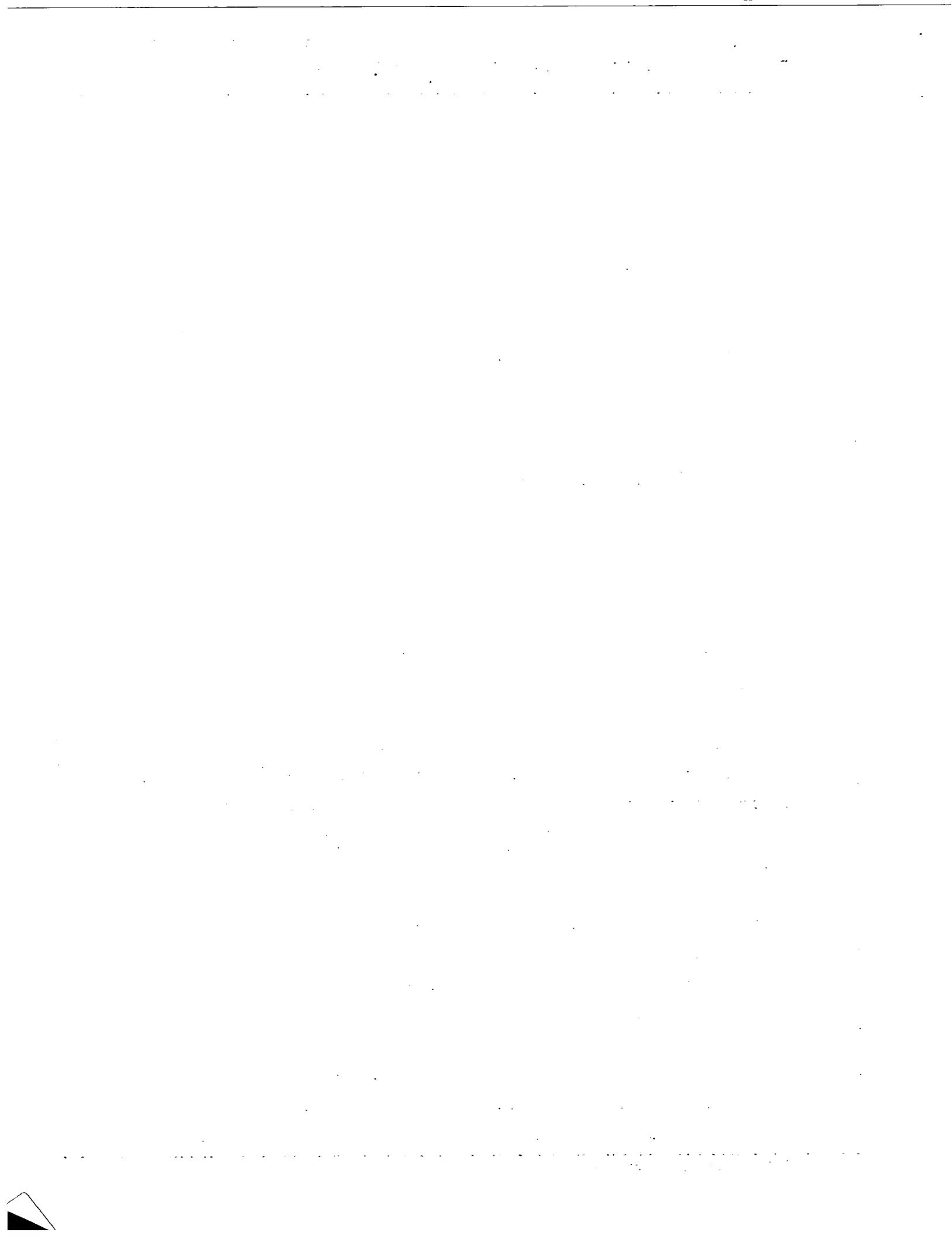
2. Use and Method Claims 14-24

Novelty of Independent Claim 14

D9 (see page 5, lines 5-22) describes the use of an OPC of tea (see reference to D9 in D7, page 2, lines 49-52), which is a compound capable of activating endogenous synthesis of HSP 32 or of one of its functional fragments, in conjunction with vitamin C in the preparation of a composition intended for medical use. This composition is disclosed for oral delivery; however, it is in fact suitable for topical dermatological or cosmetic use since it contains no additive preventing such use (see PCT Examination Guidelines, Chapter III-4.8, and Chapter IV-7.6).

Consequently, the present invention does not satisfy the requirements of PCT Article 33(2), since the subject matter of independent Claim 14 does not satisfy the novelty requirement.

Note: The applicant's comments submitted with the amended claims have been given due consideration. However, the previous opinion has been maintained for the following reasons: the claim concerns the use of a specific compound for the preparation of a composition, and particularly a cosmetic composition; the provisions of the PCT Examination Guidelines, Chapter III-4.8 and Chapter IV-7.6, only apply



to a therapeutic use, and they do not apply to a cosmetic use; in the field of cosmetics, the role of the specific compound (in this case, an agent which activates endogenous synthesis of HSP 32) is not relevant, because the function of the compound does not affect its use in the preparation (= incorporation) of a composition. Moreover, in order to be valid, the indication of use (activation of endogenous synthesis of HSP 32) ought to relate to the composition, and not to the specific compound. However, in that case, the subject matter of the claim would become identical to that of Claims 3-5 combined with Claim 12.

Inventive Step of Independent Claim 14

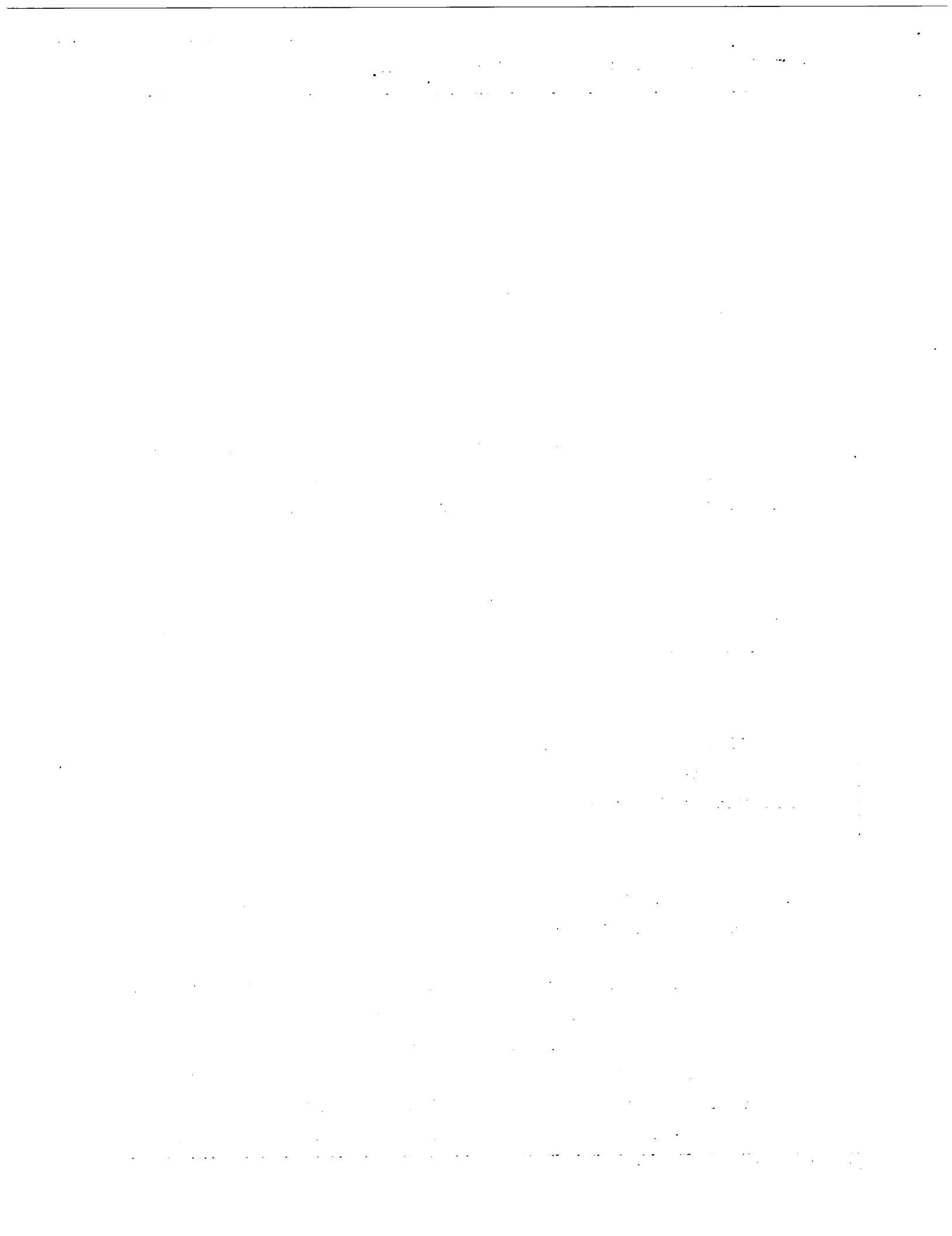
The inventiveness of the subject matter of this independent claim can not be examined unless it is novel within the meaning of PCT Article 33(2).

Nevertheless, the following observations can be made at this stage:

Apart from D9, the closest prior art to the subject matter of this independent product claim is considered to be D2, which describes a composition containing a compound capable of activating endogenous synthesis of HSP 32 (caffeic ester, see Claim 5).

Consequently, the only difference between the subject matter of the invention as defined in this claim and the prior art is that the composition includes another compound amongst those that are listed in the claim.

The technical problem solved by the invention, namely the protection of skin from the harmful effects of radiation, the prevention of sunburn, solar allergies, solar elastosis



and skin ageing, had already been solved by D2 (see Claims 5, 7, 10, 18 and 16; page 5, lines 3-4; page 3, lines 33-35; and page 16, line 17).

Thus, the application contains nothing to suggest that the technical feature which distinguishes the claimed invention from the prior art produces any unexpected effect. In the absence of that unexpected effect, the mere juxtaposition of these two compounds can not be considered to involve an inventive step.

Consequently, the claimed invention does not satisfy the requirements of PCT Article 33(3), since the subject matter of Claim 14 does not involve an inventive step.

The International Examining Authority also draws the applicant's attention to the fact that documents D3-D5 are also particularly relevant to the finding that the subject matter of this independent claim involves no inventive step. On this issue, see:

D3: Claims 1, 6 and 11

D4: Claims 10 and 17

D5: Claims 5 and 9; page 3, line 25.

Novelty and Inventive Step of the Dependent Claims and Associated Independent Claims

The objection concerning the compliance of the independent claim with PCT Article 33 can therefore be extended to dependent Claims 15-21 and to method Claims 22-24, since these claims seem to contain no additional feature which, in combination with the features of any one claim to which they refer, appears to involve an inventive step in relation to



the prior art (PCT Article 33(3)). In any case, a dependent claim can not satisfy the requirements of PCT Article 33(2)-(4) unless it is associated with an independent claim which does satisfy those requirements (PCT Rule 6.4).

3. Claim 26

Novelty of Independent Claim 26

D8 describes the use of OPC compounds for the preparation of a cosmetic skin protection composition (paragraphs entitled "Radioprotection", "Dermatology" and "OPCs in Cosmetology", see pages 94-95) and hence fibroblasts, *inter alia*, since these represent the main dermal cells.

D5 describes the use of caffeic esters for the preparation of a cosmetic skin protection composition (Claims 5 and 9), and hence fibroblasts, *inter alia*. See also:

D2: Claims 5, 7, 10 and 16; page 5, lines 3-4; page 3, lines 33-35; page 16, line 17;
D3: Claims 1, 6 and 11;
D4: Claims 10 and 17.

Consequently, the claimed invention does not comply with PCT Article 33(2), since the subject matter of Claim 26 does not satisfy the novelty requirement.

Note: The applicant's comments submitted with the amended claims have been given due consideration. However, the previous opinion has been maintained for the following reasons: the role of the specific compound (in this case, an agent which activates endogenous synthesis of HSP 32) is not relevant, because the function of the compound does not

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/03310

influence its use in the preparation (= incorporation) of a composition. That which is claimed is not the cosmetic use of the specific compound X as an agent which activates endogenous synthesis of HSP 32, but the use of compound X for the preparation of a cosmetic composition.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/03310

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Box VI

Although they do not represent prior art within the meaning of PCT Rule 64.1(b) since the priority of the application is valid, D6 and D7 represent interfering applications within the meaning of the European Patent Convention and will be taken into account in the assessment of novelty when the present application enters the regional phase before the EPO.

D6 and D7 appear to describe all of the technical features of Claims 14, 16-18 and 20 (see D6, Example 2, and Table 5; D7, Example 8).



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

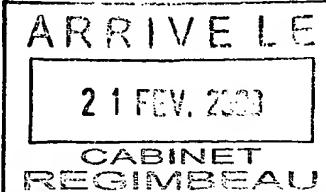
PCT

**NOTIFICATION DE LA RECEPTION DE
L'EXEMPLAIRE ORIGINAL**
(règle 24.2.a) du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE



Date d'expédition (jour/mois/année) 10 février 2000 (10.02.00)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340508/16612	Demande internationale no PCT/FR99/03310

Il est notifié au déposant que le Bureau international a reçu l'exemplaire original de la demande internationale précisée ci-après.

Nom(s) du ou des déposants et de l'Etat ou des Etats pour lesquels ils sont déposants:

PARFUMS CHRISTIAN DIOR (pour tous les Etats désignés sauf US)
NIZARD, Carine etc. (pour US seulement)

Date du dépôt international : 29 décembre 1999 (29.12.99)
Date(s) de priorité revendiquée(s) : 30 décembre 1998 (30.12.98)
Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international : 31 janvier 2000 (31.01.00)

Liste des offices désignés :

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National :JP,US

ATTENTION

Le déposant doit soigneusement vérifier les indications figurant dans la présente notification. En cas de divergence entre ces indications et celles que contient la demande internationale, il doit aviser immédiatement le Bureau international.

En outre, l'attention du déposant est appelée sur les renseignements donnés dans l'annexe en ce qui concerne

- les délais dans lesquels doit être abordée la phase nationale
- la confirmation des désignations faites par mesure de précaution
- les exigences relatives aux documents de priorité.

Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Philippe Bécamel
n° de télécopieur (41-22) 740.14.35	n° de téléphone (41-22) 338.83.38



RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES DELAIS DANS LESQUELS DOIT ETRE ABORDEE LA PHASE NATIONALE

Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices désignés indiqués sur la notification de la réception de l'exemplaire original (formulaire PCT/IB/301) en payant les taxes nationales et en remettant les traductions, telles qu'elles sont prescrites par les législations nationales.

Le délai d'accomplissement de ces actes de procédure est de **20 MOIS** à compter de la date de priorité ou, pour les Etats désignés qui ont été élus par le déposant dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité, à condition que cette élection ait été effectuée avant l'expiration du 19e mois à compter de la date de priorité. Certains offices désignés (ou élus) ont fixé des délais qui expirent au-delà de 20 ou 30 mois à compter de la date de priorité. D'autres offices accordent une prolongation des délais ou un délai de grâce, dans certains cas moyennant le paiement d'une taxe supplémentaire.

En plus de ces actes de procédure, le déposant devra dans certains cas satisfaire à d'autres exigences particulières applicables dans certains offices. Il appartient au déposant de veiller à remplir en temps voulu les conditions requises pour l'ouverture de la phase nationale. La majorité des offices désignés n'envoient pas de rappel à l'approche de la date limite pour aborder la phase nationale.

Des informations détaillées concernant les actes de procédure à accomplir pour aborder la phase nationale auprès de chaque office désigné, les délais applicables et la possibilité d'obtenir une prolongation des délais ou un délai de grâce et toutes autres conditions applicables figurent dans le volume II du Guide du déposant du PCT. Les exigences concernant le dépôt d'une demande d'examen préliminaire international sont exposées dans le chapitre IX du volume I du Guide du déposant du PCT.

GR et ES sont devenues liées par le chapitre II du PCT le 7 septembre 1996 et le 6 septembre 1997, respectivement, et peuvent donc être élues dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure présentée le 7 septembre 1996 (ou à une date postérieure) ou le 6 septembre 1997 (ou à une date postérieure), respectivement, quelle que soit la date de dépôt de la demande internationale (voir le second paragraphe, ci-dessus).

Veuillez noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

CONFIRMATION DES DESIGNATIONS FAITES PAR MESURE DE PRECAUTION

Seules les désignations expresses faites dans la requête conformément à la règle 4.9.a) figurent dans la présente notification. Il est important de vérifier si ces désignations ont été faites correctement. Des erreurs dans les désignations peuvent être corrigées lorsque des désignations ont été faites par mesure de précaution en vertu de la règle 4.9.b). Toute désignation ainsi faite peut être confirmée conformément aux dispositions de la règle 4.9.c) avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité. En l'absence de confirmation, une désignation faite par mesure de précaution sera considérée comme retirée par le déposant. Il ne sera adressé aucun rappel ni invitation. Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration précisant l'Etat désigné concerné (avec l'indication de la forme de protection ou de traitement souhaitée) et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.

EXIGENCES RELATIVES AUX DOCUMENTS DE PRIORITE

Pour les déposants qui n'ont pas encore satisfait aux exigences relatives aux documents de priorité, il est rappelé ce qui suit.

Lorsque la priorité d'une demande nationale, régionale ou internationale antérieure est revendiquée, le déposant doit présenter une copie de cette demande antérieure, certifiée conforme par l'administration auprès de laquelle elle a été déposée ("document de priorité"), à l'office récepteur (qui la transmettra au Bureau international) ou directement au Bureau international, avant l'expiration d'un délai de 16 mois à compter de la date de priorité, étant entendu que tout document de priorité peut être présenté au Bureau international avant la date de publication de la demande internationale, auquel cas ce document sera réputé avoir été reçu par le Bureau international le dernier jour du délai de 16 mois (règle 17.1.a)).

Lorsque le document de priorité est délivré par l'office récepteur, le déposant peut, au lieu de présenter ce document, demander à l'office récepteur de le préparer et de le transmettre au Bureau international. La requête à cet effet doit être formulée avant l'expiration du délai de 16 mois et peut être soumise au paiement d'une taxe (règle 17.1.b)).

Si le document de priorité en question n'est pas fourni au Bureau international, ou si la demande adressée à l'office récepteur de préparer et de transmettre le document de priorité n'a pas été faite (et la taxe correspondante acquittée, le cas échéant) avant l'expiration du délai applicable mentionné aux paragraphes précédents, tout Etat désigné peut ne pas tenir compte de la revendication de priorité; toutefois, aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Lorsque plusieurs priorités sont revendiquées, la date de priorité à prendre en considération aux fins du calcul du délai de 16 mois est la date du dépôt de la demande la plus ancienne dont la priorité est revendiquée.



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

**NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE**
(instruction administrative 411 du PCT)

Date d'expédition (jour/mois/année) 10 février 2000 (10.02.00)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 340508/16612	NOTIFICATION IMPORTANTE
Demande internationale no PCT/FR99/03310	Date du dépôt international (jour/mois/année) 29 décembre 1999 (29.12.99)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 30 décembre 1998 (30.12.98)
Déposant PARFUMS CHRISTIAN DIOR etc	

- La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
- Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
- Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
- Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
30 déce 1998 (30.12.98)	98/16641	FR	31 janv 2000 (31.01.00)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Philippe Bécamel no de téléphone (41-22) 338.83.38 
---	---





DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 7/42, 7/48		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/40215 (43) Date de publication internationale: 13 juillet 2000 (13.07.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/03310 (22) Date de dépôt international: 29 décembre 1999 (29.12.99)			(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(30) Données relatives à la priorité: 98/16641 30 décembre 1998 (30.12.98) FR			Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): PARFUMS CHRISTIAN DIOR [FR/FR]; 33, avenue Hoche, F-75008 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): NIZARD, Carine [FR/FR]; 31 Rue Raspail, F-94200 Ivry S/Seine (FR). MOREAU, Marielle [FR/FR]; 26, rue Autouillet, F-78770 Marcq (FR). BONTE, Frédéric [FR/FR]; 45, rue Tudelle, F-45100 Orléans (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			

(54) Title: COSMETIC OR DERMATOLOGICAL COMPOSITION CONTAINING AN ACTIVE PRINCIPLE STIMULATING HSP 32 PROTEIN SYNTHESIS IN THE SKIN AND COSMETIC TREATMENT METHOD

(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHESE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE

(57) Abstract

The invention concerns a dermatological or cosmetological composition, characterised in that it contains at least a compound capable of activating HSP 32 endogenous synthesis or a functional peptide fragment of such a protein with pharmaceutically and/or cosmetologically acceptable carriers. The invention also concerns the use of a compound selected from the group consisting of procyanidolic oligomers (PCO) and their derivatives, caffeoic acid esters and their derivatives and mixtures of said compounds, for preparing a composition designed to activate endogenous synthesis of HSP 32 or a functional peptide fragment of such a protein.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une composition dermatologique ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène d'HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables. L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide cafféique et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun			PT	Portugal		
CN	Chine	KR	République de Corée	RO	Roumanie		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LJ	Liechtenstein	SE	Suède		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SG	Singapour		
EE	Estonie	LR	Liberia				

**COMPOSITION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE CONTENANT
UN ACTIF STIMULANT LA SYNTHESE DE LA PROTEINE HSP 32 DANS
LA PEAU ET METHODE DE TRAITEMENT COSMETIQUE**

5 La présente invention se rapporte à des compositions, notamment dermato-cosmétologiques, utiles dans le domaine de la photoprotection et à des méthodes de traitement cosmétique de la peau exposée au rayonnement solaire.

10 Les radiations solaires, et principalement les rayonnements ultraviolets peuvent entraîner des phénomènes néfastes, à moyen ou long terme. L'énergie solaire atteignant le sol se répartit, à des longueurs d'onde (λ) de 290 à 15 2500 nm, pour 50% dans l'infra-rouge ($\lambda = 800$ à 2500 nm), pour 40% dans le visible (($\lambda = 400$ à 800 nm) et pour 10% dans l'ultraviolet, où l'on distingue les UVA (($\lambda = 320$ - 400 nm) et les UVB (($\lambda = 290$ - 320 nm)).

15 Si la pigmentation, immédiate (UVA) ou retardée (UVB), constitue un moyen de défense naturelle de la peau, l'exposition aux rayonnements ultraviolets peut entraîner un érythème actinique, une hyperplasie épidermique, une senescence cutanée (ou élastose solaire) et même, dans certains cas, favoriser l'apparition de cancers cutanés.

20 Si la majorité du rayonnement UVB est absorbée par la couche cornée, 10% atteignent le derme ; la majorité des UVA (et du rayonnement visible) traverse l'épiderme, et 20 à 30% atteint le derme, où ils peuvent provoquer des altérations des cellules cutanées.

25 Il est admis que les UVA entraînent la production d'espèces d'oxygène réactif, en particulier via la génération intracellulaire d' H_2O_2 (Morlière et al., 1992).

Les cibles cellulaires de ces composés sont nombreuses et les dégâts provoqués divers :

- ADN : coupures simple ou double brin, des pontages ADN-protéines,
- Protéines : l'oxygène singule réagit avec certains résidus dont l'histidine et le tryptophane,
- 30 - Membranes : peroxydation des acides gras polyéthyléniques.

35 Ces altérations ont lieu sur tous les types cellulaires cutanés, en particulier kératinocytes, mélanocytes et fibroblastes, et généralement sont des manifestations inflammatoires ou des manifestations du vieillissement actinique (rides).

Il est également reconnu que des protéines dites "HSP" (de l'anglais : "heat shock proteins") ont été mises en évidence sur des cellules, aussi bien eucaryotes que procaryotes, soumises à des stress physiologiques, en particulier thermiques, *in vivo* aussi bien qu'*in vitro* ; Ces cellules réagissent en exprimant un ensemble de protéines dont le nombre et la taille varient selon l'organisme cible et le stress inducteur (Maytin, 1995 ; Milarski et al., 1989).

Les HSP sont classées en famille selon leur poids moléculaire. On distingue alors des HSP 90, HSP 70, HSP 60, HSP 30. Plusieurs des gènes codant pour les HSP ont été séquencés et leur localisation chromosomique déterminée ; cependant peu d'informations sont actuellement disponibles concernant le contrôle transcriptionnel de ces molécules qu'on soupçonne de faire partie des dispositifs cellulaires de protection contre un environnement toxique.

De nombreux facteurs peuvent provoquer l'induction d'HSP : températures élevées, métaux lourds, infections virales, alcool, facteurs de croissance et basses températures (Simon et al., 1995). Ces différents facteurs étant tous stressants pour la cellule, les HSP sont à présent le plus souvent appelées "protéines de stress" (Maytin, 1995). Les rayons UV sont également à l'origine de l'induction de certaines HSP.

A ce jour, il est classiquement admis que la protection par voie topique de la peau vis-à-vis des rayons ultraviolets est liée à l'emploi de filtres physiques ou chimiques dans les produits solaires ou destinés à prévenir le vieillissement.

Or, la présente invention repose sur une approche nouvelle, complémentaire de celle de la protection par les filtres anti-ultraviolets. Il s'agit, en effet, de compléter la protection par filtres anti-ultraviolets au moyen d'une protection par le biais de l'induction de la synthèse endogène de la protéine de choc thermique HSP 32. Plus particulièrement la présente invention concerne des compositions dermatologiques ou cosmétologiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine, avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

Par "composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine", on entend essentiellement désigner tous les composés susceptibles de favoriser la production endogène de HSP 32 et particulièrement les molécules impliquées dans le rétrocontrôle positif de la synthèse ainsi que les précurseurs de la matière active ou encore les oligodésoxynucléotides ou oligoribonucléotides.

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent au moins un filtre des rayons ultraviolets A et/ou ultraviolets B. Ces filtres sont bien connus de l'homme de l'art. Citons, à titre d'exemple, les benzophénones, telles que la 2,2',4,4'-tetrahydroxy-benzophénone ou Benzophénone-2 et la 2-hydroxy-4'-méthoxy-benzophénone ou Eusolex 4360 ®, qui absorbe les UVA et les UVB, les dérivés cinnamates tels que l'octyl-p-méthoxycinnamate ou Parsol MCX ®, qui absorbe les UVB, les dérivés dibenzoylméthane tels que le 4-tert-butyl-4'-méthoxy-dibenzoylméthane ou Parsol 1789 ®, qui absorbe les ultraviolets A, et les esters d'acides para-aminobenzoïque (Paba), tels que l'octyldiméthyl-PABA ou Escalol 507 ®, qui absorbe les UVB.

A cet égard, il est important de noter que les fibroblastes, cellules majeures du derme conférant à la peau sa tonicité, sont les seules cellules cutanées dans lesquelles il est particulièrement intéressant d'induire la production de la protéine HSP 32. Il est ainsi particulièrement intéressant pour restaurer ou 15 conserver un bon état physiologique de la peau de stimuler la formation de cette protéine par les fibroblastes.

C'est pourquoi la présente invention concerne également l'utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes.

20 Parmi les composés susceptibles de favoriser la production endogène d'HSP 32 par les fibroblastes, on peut citer les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés, en particulier l'oraposide qui a été décrit dans la demande de brevet WO 92/16544, ainsi que les OPC (oligomères procyanidoliques) que l'on peut extraire du raisin et du thé vert par exemple ainsi que leurs dérivés.

25 Parmi les dérivés d'OPC utilisables, il faut citer également les OPC réticulés tels que décrits dans le brevet US 5 780 060.

Les composés selon la présente invention seront utilisés de préférence à des concentrations comprises entre 0,1 et 5% en poids de la composition et, de façon préférée, à des concentrations comprises entre 0,2 et 1% 30 en poids.

Les compositions selon la présente invention pourront comporter des associations de plusieurs composés "activateurs" mais également des associations avec d'autres composants intéressants.

35 Parmi les associations préférées, il faut citer plus particulièrement celles qui contiennent au moins un composé choisi parmi :

- la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plectranthus barbatus*,
- la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malytyrosine,
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- 5 - les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononétine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de
- 10 vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

15 Il est intéressant de remarquer que les compositions selon la présente invention peuvent également contenir des protéines de choc thermique, notamment la protéine HSP 32 elle-même ou l'un de ses fragments actifs.

De manière préférée, les compositions selon la présente invention se présenteront sous une forme adaptée à l'administration par voie topique cutanée.

20 Ces compositions pourront notamment être sous forme de solutions, suspensions, lotions, laits, gels, crèmes, émulsions H/E, E/H ou émulsions multiples, sticks ou encore poudres, adaptés à une application sur la peau, les lèvres et/ou sur les cheveux.

Elles comprennent les excipients nécessaires à cette formulation, tels que solvants, diluants, épaississants, tensioactifs ioniques ou non ioniques, notamment des sucro-esters, conservateurs, anti-oxydants, colorants, parfums ou, dans le cas où ils sont conditionnés en aérosol, gaz propulseurs.

30 Les compositions peuvent en outre contenir des agents adoucissants, hydratants, anti-inflammatoires, des anti-rides, notamment favorisant la synthèse du GAG, ou des activateurs de bronzage.

Avantageusement, les compositions selon l'invention contiennent un agent piégeur de radicaux libres, par exemple l' α -tocophérol ou ses esters.

35 Selon l'un des modes de mise en oeuvre de l'invention, la composition contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur, de préférence choisi dans le groupe constitué des écrans solaires et des filtres solaires.

Les filtres sont des molécules capables d'absorber les radiations, dans une zone plus ou moins étendue du spectre solaire. Ils peuvent appartenir à différentes classes ; on peut citer de manière non limitative l'acide para-aminobenzoïque et ses dérivés, les esters de l'acide cinnamique, les dérivés de l'acide salicylique ou du benzylidène-camphre, les benzimidazoles et les dérivés du benzophénone.

Les agents écrans utilisables sont notamment des oxydes de titane, de zinc, les dérivés de mica et le talc.

La présence d'écrans ou de filtres dans la composition permettra 10 d'améliorer la protection contre les rayonnements solaires, de la surface corporelle sur laquelle elle est appliquée.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la 15 préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.

Les aspects préférentiels énoncés ci-dessus pour la composition en tant que telle valent également pour la composition préparée et destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle 20 protéine selon cette utilisation. En particulier, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.

Un autre objet de l'invention est une méthode de traitement cosmétique de la peau et des phanères en vue de les protéger des effets néfastes des 25 rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou au moment d'une exposition aux rayonnements, notamment les rayonnements ultraviolets, par exemple les radiations solaires, une quantité efficace d'une composition telle que décrite précédemment.

Plus particulièrement, la méthode précédente est destinée à lutter 30 contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire et à prévenir ou retarder le vieillissement actinique de la peau, en particulier à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

Enfin, selon un autre de ses aspects, l'invention comprend 35 l'utilisation de ces compositions à titre de médicament, notamment en dermatologie.

L'invention a également pour objet l'application, à titre de produit cosmétique, de la protéine de choc thermique HSP-32.

Dans les exemples qui suivent, on démontrera l'effet protecteur des OPC par induction d'HSP 32 en fonction d'une administration d'UVA ou non.

EXEMPLE 1

5 Les exemples suivants ont été réalisés à partir de cultures cellulaires de fibroblaste qui sont ou non soumises au traitement avec les OPC puis sur lesquelles, après irradiation avec des UVA, on dose l'induction d'HSP 32 par des moyens connus de l'homme de métier.

10 Ces moyens comprennent en particulier l'utilisation d'un anticorps primaire anti-HSP 32, disponible dans le commerce auprès de la société TEBU, dans une technique dite d'immunodétection.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-après.

Influence de l'OPC sur l'expression de la protéine HSP 32
15 **avec ou sans UVA (Western blot)**

	TEMOIN		OPC 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$		OPC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	
	UV -	UV +	UV -	UV +	UV -	UV +
Densité volumique	95832	125208	140935	123165	163328	195552
Effet/témoin UV -	100%	131%	147%	128%	170%	204%

On constate que les UVA induisent naturellement la synthèse de HSP 32 (protéine quantifiée par Western Blot) mais cette synthèse reste modérée.

20 L'ajout d'OPC stimule l'induction des molécules d'HSP 32 de manière plus forte que les UVA seuls, en particulier lorsque les OPC sont utilisés à 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Le traitement des cellules avec les OPC suivi d'une irradiation UVA conduit à une stimulation massive de la production d'HSP puisqu'elle peut atteindre 204 % lorsque les OPC sont utilisés à 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

25 L'effet protecteur de ces OPC est donc clairement démontré, tant avec que sans irradiation. Ainsi, les compositions pourront être utilisées à titre préventif et/ou curatif, de préférence en combinaison avec des filtres anti-UVA et/ou anti-UVB.

EXEMPLE 2**Compositions cosmétiques****Crème solaire pour le soin du corps SPF 15**

5	- OPC de pépin de raisin	0,5
	- Céramide 3	0,12
	- Glycérine	2
	- Méthoxycinnamate d'octyle	7,5
	- Parsol 1789 ®	2
	- Acétate de tocophérol	0,2
10	- Excipient émulsion parfumé, qsp	100

Crème solaire visage bronzante et protectrice

15	- OPC de thé vert	0,5
	- Extrait de Plecthantrus barbatus	0,05
	- Tyrosine	1
	- Acide hyaluronique	0,2
	- Eusolex 4360 ®	8
	- Glycérine	3
	- Acétate d'alphatocophérol	0,2
	- Excipient parfumé, qsp	100

Crème de soin anti-rides

20	- Extrait de Plecthantrus barbatus	0,01
	- Arginine	0,2
	- Acide ellagique	0,2
	- OPC de thé vert	0,4
25	- Extrait de Centella asiatica	0,5
	- Méthoxycinnamate d'octyle	2
	- Excipient, qsp	100

BIBLIOGRAPHIE

Maytin, E. D. (1995). *J. Invest. Dermato.* **104**, 448-454.

5

Milarski, K.L., Welch, W.J., and Morimoto, R.I. (1989). *J. Cell. Biol.* **108**, 413-424.

10 Morliere, P., Moysan, A., Gaboriau, F., Santus, R., Mazière, J.C., and Dubertret, L. (1992). *Path. Biol.* **40**, 160-168.

Simon, M. M., Reikerstorfer, A., Schwarz, A., Krone, C., Luger, T., Jäättelä, A., and Scharz, T. (1995). *J. Clin. Invest.* **95**, 926-933.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un composé choisi dans le groupe constitué par les OPC et leurs dérivés, les esters de l'acide caféïque et leurs dérivés et les mélanges de ces composés, pour la préparation d'une composition destinée à activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine.
5
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.
10
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le dérivé d'OPC est un OPC réticulé.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'OPC est un OPC de pépin de raisin ou un OPC de thé vert.
5. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que 15 l'ester de l'acide caféïque est l'oraposide.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables.
7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que les 20 excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.
8. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.
9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit 25 composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.
11. Utilisation selon l'une des revendications 7 à 10, caractérisée en 30 ce que la composition contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piègeurs de radicaux libres.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition contient en outre au moins un composant choisi parmi :
35
 - la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de Plectranthus barbatus,
 - la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malytyrosine,
 - l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,

- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- 5 - la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- 10 - les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

14. Composition dermatologique ou cosmétologique, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32 ou d'un fragment peptidique fonctionnel d'une telle protéine avec des excipients pharmaceutiquement et/ou cosmétologiquement acceptables, en association avec au moins un composant choisi parmi :

- la forskoline ou tout extrait en contenant, notamment les extraits de *Plectranthus barbatus*,
- la tyrosine et ses dérivés, en particulier la malytyrosine, à l'exclusion de la L-DOPA (ou "3-hydroxy-L-tyrosine"),
- l'acide ellagique et ses dérivés ou tout extrait en contenant,
- les extraits de *Centella asiatica*, de *Potentilla erecta* et d'*Eriobotrya japonica*,
- 25 - les saponines de soja et les saponines de luzerne telles que les soyasapogénols,
- les isoflavones, en particulier la formononetine, la daïdzéine et la génistéine ou leur mélange,
- la vitamine C et ses dérivés, en particulier le phosphate de magnésium et de vitamine C, le tocophérol et ses esters, en particulier le gentisate de tocophérol
- 30 et le phosphate de tocophérol,
- l'acide 18- β -glycyrrhétinique,
- les extraits d'*Azadiracta indica*,
- les curcuminoïdes, en particulier une curcumine.

15. Composition selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un filtre anti-ultraviolet A et/ou anti-ultraviolet B.

16. Composition selon l'une des revendications 14 ou 15, caractérisée en ce que le composé susceptible d'activer la synthèse endogène des

HSP est tel que défini à l'une des revendications 1 et 3 à 5.

17. Composition selon l'une des revendications 14 à 16, caractérisée en ce que les excipients sont adaptés à une administration par voie topique externe.

5 18. Composition selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,1% et 5% p/p dans la composition.

10 19. Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que ledit composé est présent à une concentration comprise entre 0,2% et 1% p/p dans la composition.

20. Composition selon l'une des revendications 14 à 19, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins un autre agent photoprotecteur.

21. Composition selon l'une des revendications 17 à 20, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un composé choisi dans le groupe constitué des écrans solaires, des filtres solaires et des piégeurs de radicaux libres.

15 22. Composition selon l'une des revendications 14 à 21, caractérisée en ce qu'elle contient en outre la protéine HSP 32 ou l'un de ses fragments actifs.

23. Méthode de traitement cosmétique de la peau ou des phanères, en vue de les protéger des effets néfastes des rayonnements, en particulier des rayonnements ultraviolets, caractérisée en ce qu'on applique localement, avant ou 20 au moment d'une exposition auxdits rayonnements, une quantité efficace d'au moins une composition cosmétique selon l'une des revendications 14 à 22.

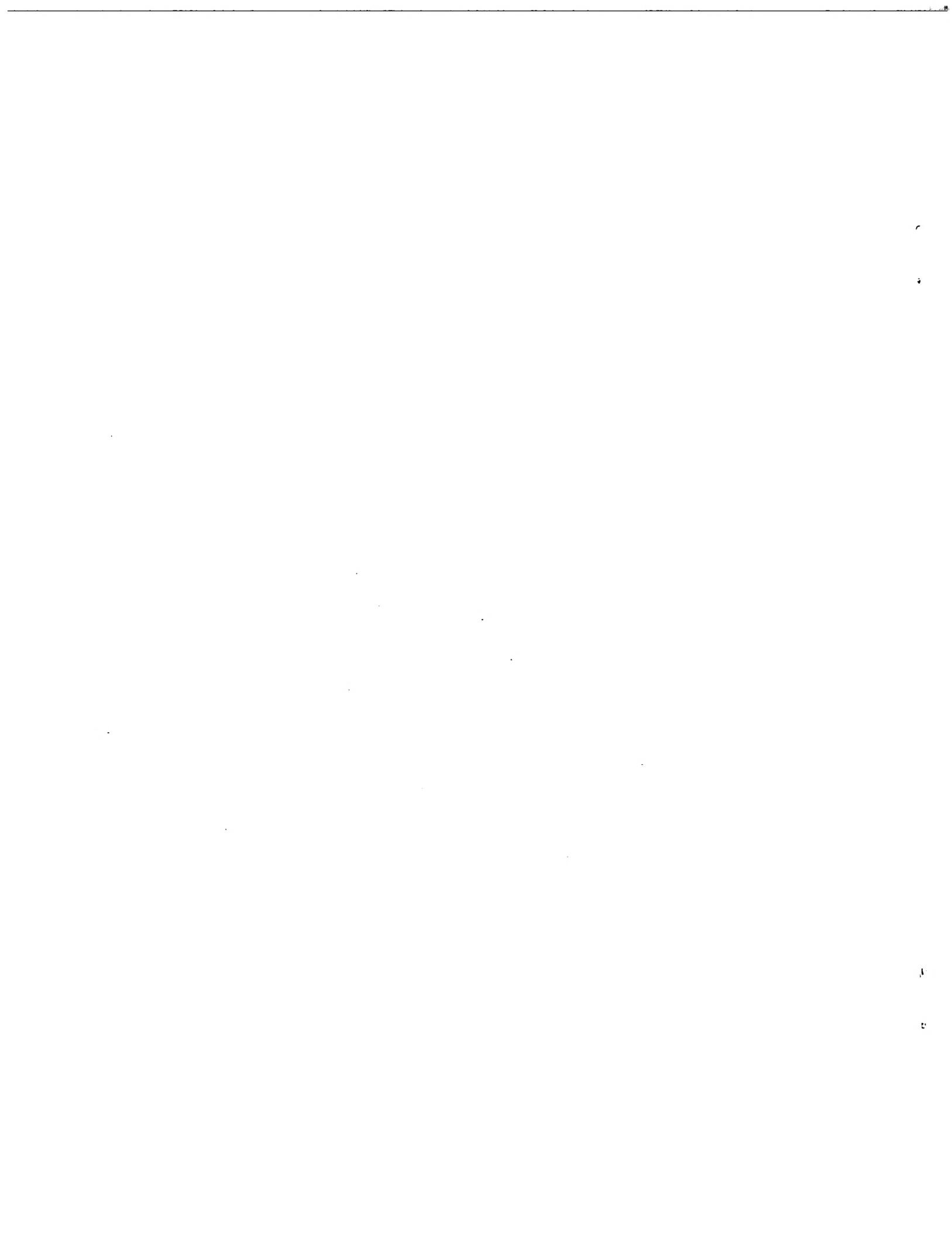
24. Méthode selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle est destinée à lutter contre la formation d'érythèmes solaires, d'allergies solaires ou de l'élastose solaire.

25 25. Méthode selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle est destinée à prévenir ou retarder le vieillissement actinique de la peau, en particulier à prévenir ou retarder l'apparition des rides dues aux effets néfastes des radiations ultraviolettes.

30 26. A titre de médicament, une composition selon l'une des revendications 14 à 22.

27. Application, à titre de produit cosmétique, de la protéine de choc thermique HSP 32.

35 28. Utilisation d'un composé susceptible d'activer la synthèse endogène de HSP 32, tel que défini à l'une des revendications 1 et 3 à 5, pour la préparation d'une composition cosmétique pour la protection des fibroblastes.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No
PCT/FR 99/03310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/42 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 757 863 A (INOVAT) 3 July 1998 (1998-07-03) claims 1,7,9 page 6, line 28 -page 7, line 12 page 8, line 18-20 page 7, line 26,27	1,2,8,9, 11,13, 15,16, 18,19, 21-24, 26-28
X	WO 92 16544 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 1 October 1992 (1992-10-01) cited in the application claims 1,5-8,10,11,16 page 4, line 1-3 page 5, line 27-31	1,2,5-9, 12, 14-19, 23-26

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

14 April 2000

20/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Appl. No.

PCT/FR 99/03310

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 652 086 A (C.M. ANDARY) 22 March 1991 (1991-03-22) claims 1-8,11 page 1, line 35 -page 2, line 16	1,2,5-9, 15-19, 23-26
X	FR 2 687 572 A (L'OREAL) 27 August 1993 (1993-08-27) claims 1,2,5-9	1,6-9, 12,14-19
X	FR 2 708 851 A (L'OREAL) 17 February 1995 (1995-02-17) claims 1,8,10,13,15 page 9, line 30 -page 10, line 6 page 10, line 28-31 page 11, line 1-11 example 1	1,4-11, 15-21, 23,24
X	FR 2 699 818 A (L'OREAL) 1 July 1994 (1994-07-01) claims 1,4,5,7,9 page 2, line 19 -page 5, line 21-29 page 7, line 8-10	1,4,6-9, 15-21, 23-26

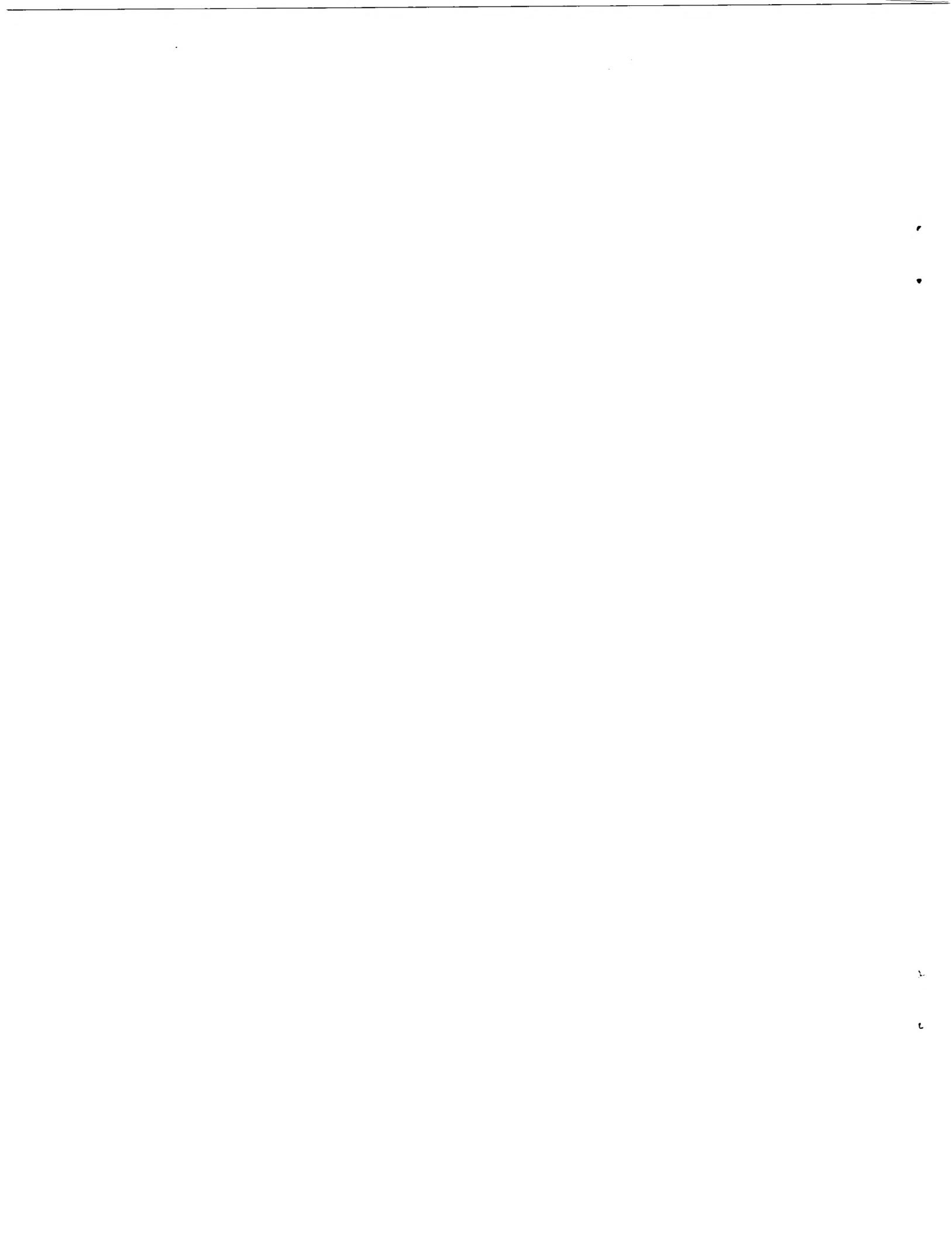
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/03310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
FR 2757863	A 03-07-1998	AU 5667598	A	31-07-1998	
		EP 0948340	A	13-10-1999	
		WO 9829128	A	09-07-1998	
WO 9216544	A 01-10-1992	CA 2102689	A	22-09-1992	
		AU 670742	B	01-08-1996	
		DE 69110136	D	06-07-1995	
		DE 69110136	T	11-01-1996	
		EP 0576420	A	05-01-1994	
		JP 6508601	T	29-09-1994	
		US 5719129	A	17-02-1998	
FR 2652086	A 22-03-1991	NONE			
FR 2687572	A 27-08-1993	NONE			
FR 2708851	A 17-02-1995	NONE			
FR 2699818	A 01-07-1994	CA 2130449	A	07-07-1994	
		CN 1097616	A	25-01-1995	
		DE 69323733	D	08-04-1999	
		DE 69323733	T	21-10-1999	
		EP 0627909	A	14-12-1994	
		ES 2129118	T	01-06-1999	
		WO 9414414	A	07-07-1994	
		JP 7504209	T	11-05-1995	
		US 5686082	A	11-11-1997	



RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. à Internationale No
PCT/FR 99/03310

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K7/42 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 757 863 A (INOVAT) 3 juillet 1998 (1998-07-03) revendications 1,7,9 page 6, ligne 28 –page 7, ligne 12 page 8, ligne 18-20 page 7, ligne 26,27	1,2,8,9, 11,13, 15,16, 18,19, 21-24, 26-28
X	WO 92 16544 A (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 1 octobre 1992 (1992-10-01) cité dans la demande revendications 1,5-8,10,11,16 page 4, ligne 1-3 page 5, ligne 27-31	1,2,5-9, 12, 14-19, 23-26

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 avril 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/04/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Peeters, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. / Internationale No
PCT/FR 99/03310

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 652 086 A (C.M. ANDARY) 22 mars 1991 (1991-03-22) revendications 1-8,11 page 1, ligne 35 -page 2, ligne 16	1,2,5-9, 15-19, 23-26
X	FR 2 687 572 A (L'OREAL) 27 août 1993 (1993-08-27) revendications 1,2,5-9	1,6-9, 12,14-19
X	FR 2 708 851 A (L'OREAL) 17 février 1995 (1995-02-17) revendications 1,8,10,13,15 page 9, ligne 30 -page 10, ligne 6 page 10, ligne 28-31 page 11, ligne 1-11 exemple 1	1,4-11, 15-21, 23,24
X	FR 2 699 818 A (L'OREAL) 1 juillet 1994 (1994-07-01) revendications 1,4,5,7,9 page 2, ligne 19 -page 5, ligne 21-29 page 7, ligne 8-10	1,4,6-9, 15-21, 23-26

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/03310

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
FR 2757863 A	03-07-1998	AU	5667598 A		31-07-1998
		EP	0948340 A		13-10-1999
		WO	9829128 A		09-07-1998
WO 9216544 A	01-10-1992	CA	2102689 A		22-09-1992
		AU	670742 B		01-08-1996
		DE	69110136 D		06-07-1995
		DE	69110136 T		11-01-1996
		EP	0576420 A		05-01-1994
		JP	6508601 T		29-09-1994
		US	5719129 A		17-02-1998
FR 2652086 A	22-03-1991	AUCUN			
FR 2687572 A	27-08-1993	AUCUN			
FR 2708851 A	17-02-1995	AUCUN			
FR 2699818 A	01-07-1994	CA	2130449 A		07-07-1994
		CN	1097616 A		25-01-1995
		DE	69323733 D		08-04-1999
		DE	69323733 T		21-10-1999
		EP	0627909 A		14-12-1994
		ES	2129118 T		01-06-1999
		WO	9414414 A		07-07-1994
		JP	7504209 T		11-05-1995
		US	5686082 A		11-11-1997

